STEREOSELEKTIVE GLYCOSIDSYNTHESEN

Untersuchungen zur Reaktivität von Acylorthoestern

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Heike Patt
aus Hamburg

Düsseldorf 1984

Stereoselektive Glycosidsynthesen

Untersuchungen zur Reaktivität von Acylorthoestern

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Heike Patt
aus Hamburg

Düsseldorf
1 9 8 4

Anfertigung mit Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr.G. Wulff
Coreferent: Prof. Dr.H.D. Martin
Tag der mündlichen Prüfung: 4.2.1985

meinen Eltern

Diese Arbeit wurde in der Zeit vom Oktober 1980 bis August 1984 am Institut für Organische Chemie II der Universität Düsseldorf unter Leitung von Herrn Prof. Dr. G. Wulff angefertigt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. G. Wulff, danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die wertvolle Unterstützung und anregenden Diskussionen im Verlaufe dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung und Problemstellung 1

II. Theoretischer Teil 21

1. Untersuchungen zum Mechanismus der Acylorthoesterumlagerung 21
2. Diskussion der Ergebnisse und des Reaktionsmechanismusses 38
3. Untersuchungen zum Einfluß aromatischer, nachbargruppenaktiver Substituenten auf die Bildung und Eigenschaften von Acylorthoestern 52
4. Zusammenfassung 79

III. Experimenteller Teil 81

1. Allgemeine Arbeitsvorschriften 82
2. Untersuchungen zum Mechanismus der Acylorthoesterumlagerung 84
   - 2.1. ^{13}C-NMR-Daten von 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-[1-(4-(4'-methoxy-4"-biphenyl)butyryloxy)-ethyliden]-α-D-glucopyranose 37b und der umgelagerten Acylglucopyranose 38b 84
   - 2.2. Ermittlung der Geschwindigkeitskonstanten der Acylorthoesterumlagerung in Abhängigkeit von a) der Konzentration, b) der Temperatur, c) des Lösungsmittels und d) des Basen- und Salzzusatzes anhand ^{1}H-NMR-Messungen 87
   - 2.3. Tabellen und Diagramme 87
   - 2.4. Untersuchungen zum Einfluß von Natriumacetat und Essigsäureanhydrid auf die Produktbildung der Umlagerungsreaktion 96
   - 2.5 Kreuzungsexperiment 96
     - 2.5.1. Darstellung des 2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-propionyl-α-D-glucopyranosylbromids 97
     - 2.5.2. Durchführung des Kreuzungsexperimentes und Analytik 98

3. Untersuchungen zum Einfluß aromatischer, nachbargruppenaktiver Substituenten auf die Acylorthoesterbildung 100

3.1. Darstellung der Ester mit aromatischen, nachbargruppenaktiven Substituenten am C-2-Atom der Glucopyranose 100

3.2. Darstellung der Bromide mit aromatischen, nachbargruppenaktiven Substituenten am C-2-Atom der Glucopyranose 110

3.3. Versuche zur Darstellung verschiedener Acylorthoester ausgehend von α-D-Glucopyranosylbromiden 115

3.4. Versuche zur Darstellung verschiedener Acylorthoester ausgehend von 1,2-Anhydro-α-D-glucopyranosen und 3,4,6-Tri-O-benzyl-1,2-di-O-trimethylsilyl-D-glucopyranose 118

IV. Literaturverzeichnis 119

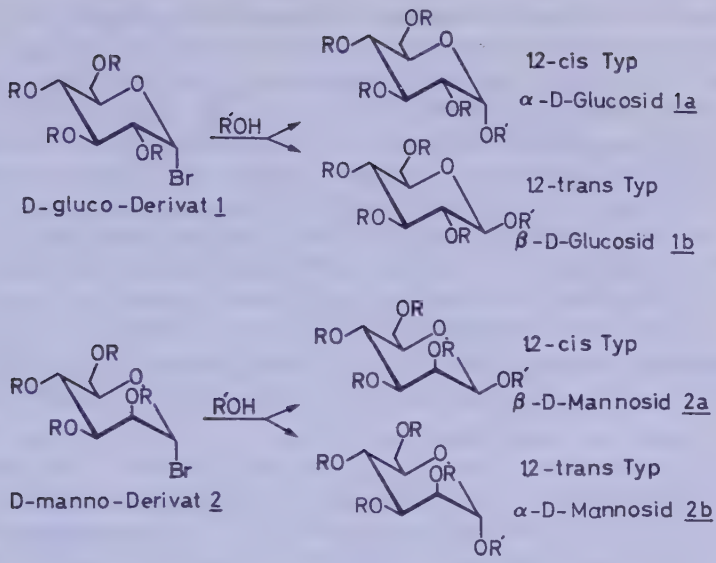
I. Einleitung

Ein wesentliches Ziel der Kohlenhydratchemie ist die stereoselektive Glycosidsynthese, die in den letzten Jahren mehr und mehr in den Blickpunkt der Forschung gerückt ist durch die Entdeckung und intensive Untersuchung einer Vielzahl von biologisch aktiven Glycosiden. Zu nennen sind die Glycoproteine, die immunaktiven Oligo- und Polysaccharidanteile der Bakterienzellwände und der roten Blutkörperchen; die Glycolipide, z.B. Ganglioside, die pflanzlichen Glycoside, z.B. Herzgiftglycoside und Saponine und Aminocyclitol-Antibiotika.

Die sterische Orientierung des Aglykons am anomeren Zentrum ist dabei von entscheidender Bedeutung für die biologische Aktivität dieser Verbindungen. Die Konsequenzen der unterschiedlichen glycosidischen Verknüpfung sei an dem einfachen Beispiel der Stärke und Cellulose gezeigt. Hierbei handelt es sich um Polysaccharide, welche aus D-Glucopyranoseeinheiten aufgebaut sind. Der Energiereservestoff Stärke liegt in einer, durch Amylasen spaltbaren α-(1.4)-glycosidischen Bindung vor, während die β-(1.4)-verknüpfte Cellulose für den Menschen nicht hydrolisierbar und damit nicht verwertbar ist.

Die Synthese verschiedener, komplexer Glycoside erfordert Methoden, welche möglichst einfach, zuverlässig und generell anwendbar auf eine Vielzahl unterschiedlicher Zucker und Aglyka sind und gute Ausbeuten mit hoher Stereoselektivität liefern. Die Erfahrung lehrt jedoch, daß jede Synthese ein eigenständiges Problem bleiben wird, zu dessen Lösung erhebliche systematische Studien notwendig sind. Universelle Reaktionsbedingungen sind nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung kaum zu erwarten.

Glycosylhalogenide sind bei Glycosidsynthesen die wichtigsten Edukte, deren Reaktivität sich über die Schutzgruppen der Hydroxylfunktionen in weiten Grenzen variieren und anpassen läßt. Durch Verknüpfung unterschiedlich substituierter Halogenosen mit dem entsprechenden Aglykon lassen sich generell durch Variation des Katalysatorsystems, des Lösungsmittels und der Temperatur je zwei verschiedene Glycosidtypen in variierenden Mengenrelation darstellen, die sich hinsichtlich der Konfiguration am anomeren Zentrum unterscheiden.



So werden aus dem α-D-Glucopyranosylbromid 1 das α-D-Glucosid 1a und das β-D-Glucosid 1b erhalten, wobei das axiale Aglykon des Glucosids 1a cis-ständig und das equatoriale Aglykon in 1b trans-ständig zur vicinalen Hydroxylgruppe sind. Ausgehend vom α-D-Mannopyranosylbromid 2 werden das 1,2-cis-β-D-Mannosid 2a mit equatorialem Aglykon und das 1,2-trans-α-D-Mannosid 2b mit axialem Aglykon erhalten.

Die häufig zur Glycosidsynthese verwandten, acetylierten 1-Halogenosen liegen meist als das thermodynamisch stabilere α-Produkt vor (anomerer Effekt) [1], d.h. das Halogenatom (in der Regel das Brom, seltener das weniger reaktive Chlor) steht in der axialen Position der üblicherweise in der $^4C_1$-Konformation vorliegenden D-Zuckerpyranosen 1 und 2. Entsprechendes gilt für die bevorzugt in der $^1C_4$-Konformation vorliegenden Verbindungen der L-Reihe. Die entsprechenden β-Halogenosen mit equatorialem Halogen sind nur durch kinetisch kontrollierte Reaktionen darzustellen. Sie sind relativ instabil und sehr viel reaktiver als die α-Halogenosen.

Neben der Stereochemie am anomeren Zentrum der Ausgangsverbindung spielt für selektive Glycosidsynthesen die Konfiguration am benachbarten Kohlenstoffatom (C-2) und die Art der Schutzgruppe [2] an der vicinalen Hydroxylfunktion (nachbargruppenaktiv oder nicht) eine entscheidende Rolle. Man unterscheidet prinzipiell zwischen Glycosidsynthesen zu 1,2-cis- und 1,2-trans-konfigurierten Verbindungen. So erhält man in der Regel aus 1,2-cis-konfigurierten, peracetylierten Halogenosen 3a unter Inversion am C-1-Atom die 1,2-trans-Glycoside 6b. 1,2-trans-Halogenosen 3b ergeben, je nach Reaktionsbedingungen, 1,2-Orthoester 7 oder 1,2-trans-Glycoside 6b. 1,2-cis-Glycoside 6a sind aus peracetylierten Halogenosen relativ schwer zugänglich.

In Abbildung 1 sind die Reaktionsmöglichkeiten von Pyranosylhalogeniden mit nachbargruppenaktivem Substituent am C-2 aufgeführt.

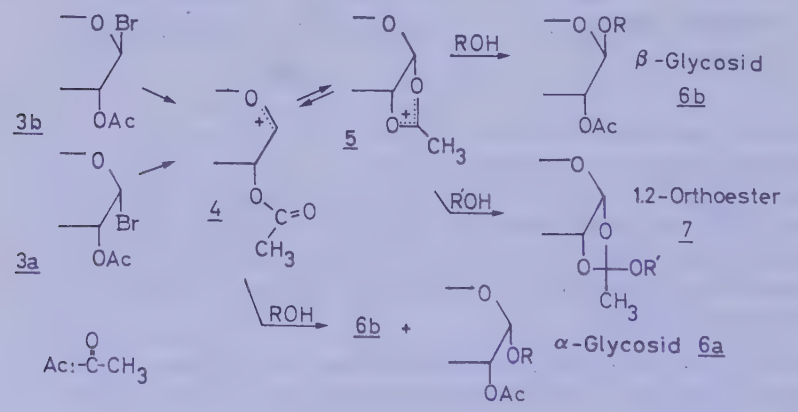


Abb. 1

Nach Abspaltung des Halogenidions reagieren die Pyranosylhalogenide im allgemeinen über das reaktive Oxocarbenium-Ion 4 zum stabileren Acetoxonium-Ion 5 [3], welches mit Alkohol zu den Produkten 6b und 7 reagieren kann. Unter geeigneten Reaktionsbedingungen (auf die im Folgenden noch eingegangen wird) wird

eine teilweise Reaktion von 4 mit dem zugesetzten Alkohol beobachtet, so daß ein Anomerengemisch aus 6a und 6b entsteht.

Die bekannteste Methode, um aus peracetylierten Halogenosen die schwer zugänglichen 1,2-cis-Glycoside zu synthetisieren, ist die Umsetzung nach Helferich [4]. Hierbei wird als Katalysator eine Kombination von $HgBr_2$ und $Hg(CN)_2$ in Gegenwart von Acetonitril verwendet. Während der Reaktion bildet sich dabei das komplexe Anion $HgBr_3^-$ als Gegenion zu dem sich im polaren Acetonitril ausbildenden Glycosylkation 4 [2,5]. Da die Ausbildung von 4 im Vergleich zum Acetoxonium-Ion 5 in sehr polaren Lösungsmitteln begünstigt ist, kommt die Nachbargruppenaktivität der Acetylgruppe am C-2-Atom nur begrenzt zum Tragen. Man erhält immer ein Gemisch der anomeren Glycoside, die unbefriedigende Stereospezifität ist der große Nachteil dieser Methode.

Zur Darstellung von 1,2-cis-Glycosiden stehen heute leistungsfähigere Verfahren zur Verfügung, die generell von nichtnachbargruppenaktiven Substituenten (z.B. Benzylether, Azidogruppen) am C-2-Atom ausgehen [2,3,5]. Desweiteren kann unter bestimmten Bedingungen von Verbindungen des Typs 3b (β-Halogenose) ausgegangen werden und die nucleophile Substitution mit der Alkoholkomponente so gelenkt werden, daß sie möglichst vollständig unter Inversion im Sinne einer SN-2-Reaktion abläuft. Dies ist in wenig polaren Lösungsmitteln wie CH_2Cl_2 oder Ether in Gegenwart eines Katalysators wie $AgClO_4/Ag_2CO_3$ möglich [6]. Das Verfahren ist jedoch nur bei relativ stabilen, isolierbaren β-Halogenosen möglich. Wulff et al. [2] haben gezeigt, daß allgemein Halogenosen in Gegenwart bestimmter, unlöslicher Katalysatoren in Diethylether nach einem speziellen "push-pull"-Mechanismus unter strenger Inversion am anomeren Kohlenstoffatom reagieren [Abb. II]. Unter Verwendung des Systems Silbersalicylat/Ether konnten sie erfolgreich schwer zugängliche β-D-Mannoside, ausgehend von dem α-D-Mannopyranosylbromid 8, synthetisieren [7].

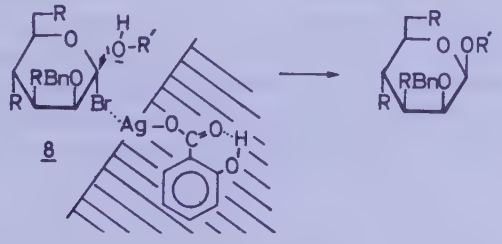
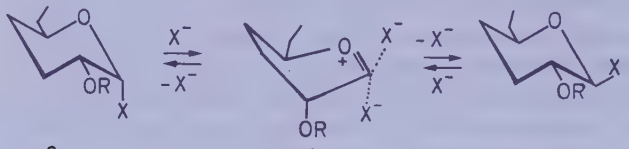


Abb. II

Eine sehr wertvolle Methode zur Darstellung von Glycosiden ist die in-situ-Anomerisierung. Lemieux [8] benutzt die Halogenidionen katalysierte Gleichgewichtseinstellung zwischen stabiler α-Halogenose 9a und instabiler β-Halogenose 9b zur Glycosidsynthese.



9a 10 9b

Im Gleichgewicht ist der Anteil an dem thermodynamisch stabileren 9a hoch; das β-Halogenid 9b wird durch den anomeren Effekt destabilisiert. Aus diesem Grund ist die Gesamtenergiebarriere einer unter Inversion verlaufenden nucleophilen Substitution der Halogenose 9b niedriger als bei 9a, d.h. die Bildung des α-Glycosids, ausgehend von 9b, verläuft kinetisch bevorzugt. Ist die Differenz der Reaktionsgeschwindigkeiten der Glycosidbildung groß genug, ist eine selektive 1,2-cis-Glycosidsynthese aus 9a möglich. Als Katalysatoren verwendeten Lemieux et al. [9] Tetraalkylammoniumhalogenide, als Lösungsmittel Dichlormethan. Bei Verwendung von polareren Lösungsmitteln wird eine abnehmende Selektivität beobachtet. Dies wird auf die Bildung von getrennten Ionenpaaren mit Oxocarbenium-Ionen-ähnlichen Kationen 4, die in polaren Lösungsmitteln auftreten können, zurückgeführt. Paulsen et al. [10] fanden, daß die Reaktion von der α-Halogenose 9a zum α-Glycosid in Dichlormethan auch mit löslichen Katalysatoren [$Hg(CN)_2$ und $HgBr_2$], sowie mit Silberperchlorat und Silbertrifluormethansulfonat mit hoher Stereospezifität verläuft, wobei die genannten Katalysatoren teilweise wirksamer sind als die Tetraethylammoniumhalogenide.

Zur Darstellung von 1,2-trans-konfigurierten Glycosiden haben sich zwei Methoden besonders bewährt:

die Koenigs-Knorr-Reaktion [11] und
die Orthoester-Methode nach Kochetkov [12].

Beide Methoden gehen von der Umsetzung eines Glycopyranosylhalogenids, welches am C-2-Atom einen nachbargruppenaktiven Substituenten trägt, aus. Die vielfach modifizierte Koenigs-Knorr-Reaktion [11] stellt im Prinzip die Umsetzung einer peracetylierten Halogenose mit einer Alkoholkomponente in Gegenwart eines Säurefängers dar. Die "klassischen" Halogenacceptoren sind vor allem Ag_2CO_3 und Ag_2O, die auch heute noch vielfach verwendet werden. Ein Nachteil dieser Katalysatoren ist, daß bei der Reaktion Wasser gebildet wird. Durch Zugabe eines effizienten Trockenmittels kann aber die dadurch bedingte Nebenproduktbildung in Grenzen gehalten werden. Umfangreiche Untersuchungen [2,3,5] haben ergeben, daß der Reaktionsmechanismus der Umsetzung stark von dem gewählten Katalysator, von der Reaktivität der Alkoholkomponente und vor allem von der Polarität des Lösungsmittels abhängt.

Wulff et al. [13] haben gezeigt, daß ausgehend von 1,2-cis-Halogenosen bei Verwendung von unlöslichen Silberkatalysatoren in Diethylether oder Chloroform mit Iod bei niedriger Temperatur der Alkohol am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion beteiligt ist. Sie postulierten den in Abb. II erläuterten "push-pull"-Mechanismus, bei dem im Idealfall in einer konzertierten Aktion der "pull"-Effekt des Metallions auf das Halogen durch den "push"-Effekt des Alkohols ergänzt wird.

Mechanistische Untersuchungen über Solvolysen der Halogenosen [14] in Gegenwart von löslichen Katalysatoren oder Säureacceptoren deuten auf einen SN-1-Mechanismus. Man führt dies auf die leichte Bildung von mesomeriebegünstigten Glycosylkationen zurück. Analog der von Winstein et al. [15] und Schleyer et al. [16] aufgestellten Solvolyse-Schemata, kann die Halogenose 11 je nach Katalysator und Lösungsmittel über ein "intimate-ion-pair" 12, ein "solvent-separated-ion-pair" 13 oder ein freies Ion 14 abreagieren. In stark nucleophilen Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran ist mit der Bildung von Oxonium-Ionen 15 zu rechnen. 15 sollte durch den inversen anomeren Effekt [17a,b] stabilisiert sein.

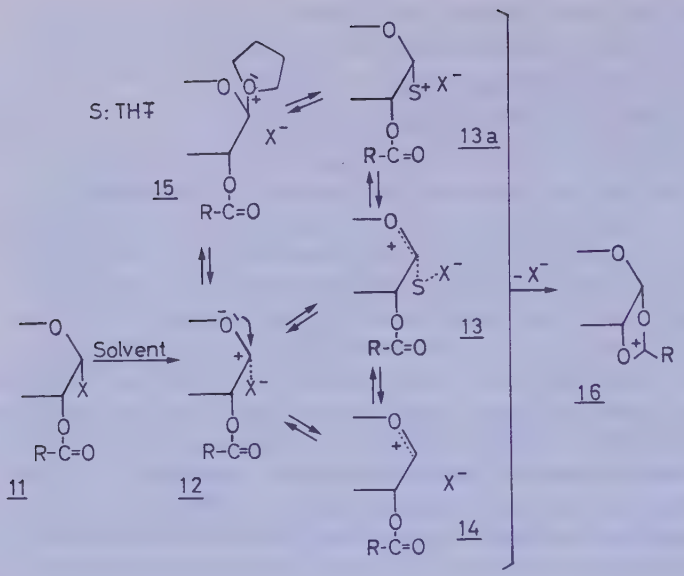


Abb. III

Die trotz des SN-1-Mechanismus im allgemeinen zu 1,2-trans-Glycosiden führende Reaktion von peracetylierten cis-Halogenosen könnte durch direkte Umsetzung des Alkohols mit dem Kontaktionenpaar 12 erklärt werden [16]. Das diese Erklärung nicht generell gültig sein kann, zeigt die Bildung von anomeren Glycosiden [18], wenn von einer Halogenose mit nicht nachbargruppenaktiven Substituenten ausgegangen wird. Für die hohe Stereospezifität der Reaktion an 11 muß folglich die Nachbargruppenbeteiligung der Acyloxygruppierung verantwortlich sein, die zur Ausbildung eines Acyloxonium-Ions *) 16 befähigt ist. Das Auftreten von Acyloxonium-Ionen als Zwischenstufen der Koenigs-Knorr-Reaktion wird durch die Bildung von Orthoestern als Nebenprodukte unterstützt (siehe auch Abb. II).

*) Die 1,3-Dioxolan-2-ylium-Ionen werden in der Kohlenhydratchemie vereinfachend als Acyloxonium-Ionen und für R = CH_3 als Acetoxonium-Ionen bezeichnet.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß Glycosylierungsreaktionen nach Koenigs-Knorr mit löslichen Katalysatoren in mäßig polaren Lösungsmitteln über Acyloxonium-Ionen verlaufen, die für die Stereospezifität der Reaktion verantwortlich sind.

Zahlreiche Versuche wurden unternommen, um die in der Koenigs-Knorr-Synthese als Nebenprodukte auftretenden Orthoester in die trans-Glycoside umzulagern. Kochetkov et al. [12] gelang es, durch Verwendung von Lewis-Säuren oder Pyridiniumperchlorat selbst Orthoester sterisch anspruchsvoller Alkoholkomponenten in guten Ausbeuten in die 1.2-trans-Glycoside zu überführen. Seitdem sind etliche Orthoestersynthesen entwickelt und Bildung sowie Umlagerung der Orthoester in die 1.2-trans-Glycoside eingehend studiert worden.

Orthoester werden leicht aus den sehr reaktiven 1,2-trans-β-D-Glycopyranosylhalogeniden erhalten. Da diese aber meistens wegen ihrer schon erörterten Labilität schwer isolierbar sind, wird in den gängigen Orthoestersynthesen von Lemieux [17a], Zurabyan [19] und Wulff [20] von den stabileren 1,2-α-D-Glycopyranosylhalogeniden ausgegangen. Diese werden in eine reaktivere Zwischenstufe mit 1,2-trans-Anordnung überführt, die dann unter Nachbargruppenbeteiligung das Acyloxoniumion bildet, welches anschließend mit der Alkoholkomponente zum Orthoester abreagiert.

Lemieux et al. [17a] wenden zur Orthoestersynthese in guten Ausbeuten die in-situ-Anomerisierung mit Tetraalkylammoniumhalogeniden an [in-situ-Anomerisierung siehe auch 1,2-cis-Glycosidsynthese] [Abb. IV Weg a].

Zurabyan et al. [19] setzen 1,2-cis-Halogenosen mit Silbernitrat zum 1,2-trans-β-D-Glycosylnitrat 17b um, welches als hochreaktive Zwischenstufe in guten Ausbeuten zum Orthoester weiterreagiert [Abb. IV Weg b].

Der einfachste Weg [Abb. IV Weg c] wurde von Wulff et al. [20] beschritten. Die 1,2-cis-Halogenosen werden in Gegenwart von Silbersalicylat in Tetrahydrofuran mit der Alkoholkomponente umgesetzt. Unter Bildung des Oxoniumions 17c, welches sofort in das mesomeriestabilisierte Acetoxonium-Ion umgelagert wird, entsteht der Orthoester in fast quantitativer Ausbeute.

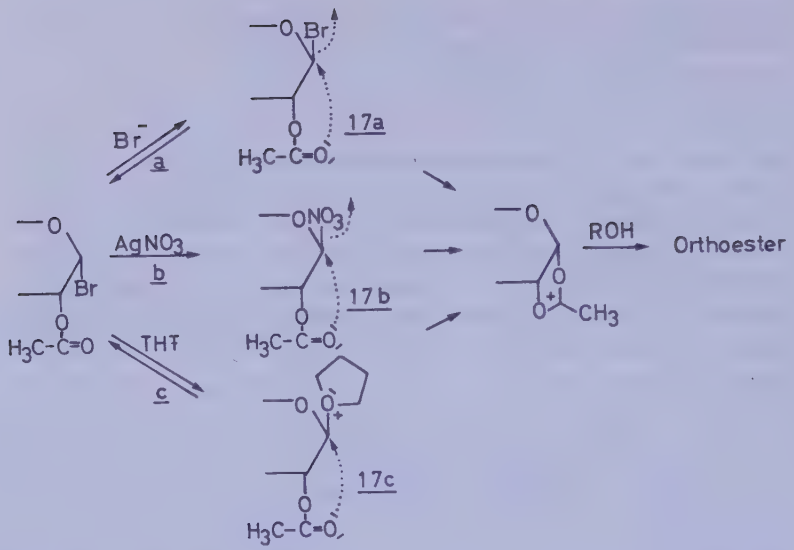


Abb. IV

Die Beteiligung von Tetrahydrofuran unter Bildung eines Oxoniumions 17c wird durch neuere Untersuchungen bestätigt. Peracetylierte cis-Glycosylhalogenosen zeigen in Gegenwart von Silberkatalysatoren eine erstaunliche Lösungsmittelabhängigkeit. So fanden Wulff et al. [21], daß in reinem Diethylether neben sehr wenig Orthoester hauptsächlich das 1,2-trans-Glycosid gebildet wird. Durch sukzessiven Zusatz von THF kann die Ausbeute an Orthoester, bis hin zur fast quantitativen Orthoesterbildung, erhöht werden.

Ähnliche Abhängigkeiten der Produktverteilung Glycosid/Orthoester vom Lösungsmittel beobachtete eine jugoslawische Arbeitsgruppe [22]. Wird in dem von ihnen verwandten Lösungsmittelsystem Methylenchlorid/Diethylether das Methylenchlorid durch ein weniger polares Lösungsmittel ($CHCl_3$, CCl_4) ersetzt, verringerte sich die Ausbeute an Orthoester erheblich; ebenso bei Ersatz des Diethylethers durch sterisch anspruchsvollere Ether. Hieraus schließen

die Autoren auf eine kompetitive Hemmung der Glycosidbildung durch Komplexierung des Glycosylkations mit Ether, die je nach Polarität des Lösungsmittels mehr oder weniger stark ist. Dieser, von ihnen als "back-door"-Mechanismus der Orthoesterbildung, bezeichnete Verlauf stimmt mit dem von Wulff et al. [21] früher postulierten Reaktionsmechanismus überein [Abb. IV].

Daß der nachbargruppenaktive Substituent am C-2-Atom einen großen Einfluß auf die Orthoesterbildungstendenz hat, zeigen Untersuchungen von Kunz und Harreus [23]. Ausgehend von peracetylierten 1,2-cis-Halogenosen wird bei der Umsetzung mit Alkoholen nach den beschriebenen Orthoestermethoden ein Diastereomerengemisch an Orthoestern erhalten, in dem üblicherweise das exo-konfigurierte Diastereomer überwiegt. Dies wird durch bevorzugten Angriff des Alkohols auf das Acetoxonium-Ion aus der "trans-Position" begründet [17a] [Abb. V].

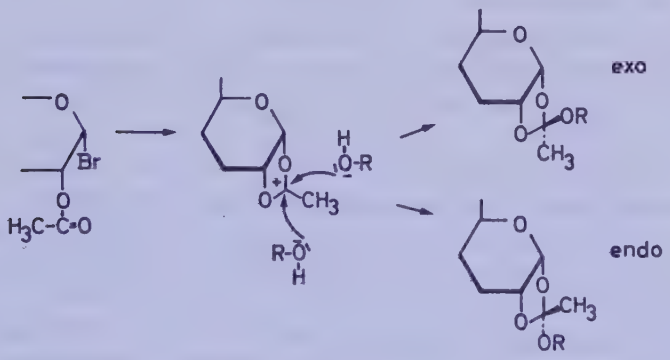
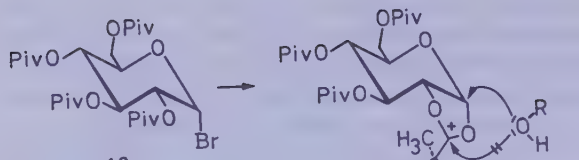


Abb. V

Wird jedoch das 2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-α-D-glucopyranosylbromid 18 mit Alkoholen umgesetzt, wird in hoher Ausbeute das 1,2-trans-Glycosid erhalten [23]. Die Lenkung der Reaktion zugunsten der Glycosidbildung wird dadurch erklärt, daß der tertiär-Butyl-Substituent im sich bildenden Acyloxonium-Ion 18a den nucleophilen Angriff des Alkohols auf das Acyloxoniumkohlenstoffatom sterisch behindert.



Die Anwendbarkeit der Orthoesterumlagerung in 1,2-trans-Glycoside wurde eingehend von Kochetkov et al. [24a,b] untersucht.

Ein charakteristisches Merkmal von Zuckerorthoestern ist ihre Empfindlichkeit gegenüber Säuren, die in wäßriger Lösung zur Hydrolyse führt. Unter Wasserausschluß kann ein Orthoester mit Alkohol in Gegenwart katalytischer Menge Protonen- oder Lewis-Säure zum Glycosid umgesetzt werden. Hierbei können sich allerdings zwei Komplikationen ergeben [Abb. VI]:

I) Der bei der Abspaltung aus dem Orthoester 19 gebildete Alkohol ROH konkurriert mit der zugesetzten Alkoholkomponente R^1OH, so daß zwei Glycoside 19b und 19c gebildet werden können.

II) Eine Umesterungsreaktion des Orthoesters 19 mit dem zugesetzten Alkohol R^1OH zum Orthoester 19a ist möglich.

Über die Bildung von Orthoester oder Glycosid entscheidet das Mengenverhältnis von Katalysator zu Orthoester, das "kritische Verhältnis":
bei hoher Katalysatorkonzentration kann dessen Anion die positive Ladung des Acyloxonium-Ions 20b maskieren, wodurch hier der Angriff des Alkohols behindert ist und sich statt dessen das Glycosid bildet [19b, 19c];
bei niedriger Katalysatorkonzentration ist der direkte Angriff des Alkohols auf 20a und damit erneute Orthoesterbildung [19, 19a] wahrscheinlicher.

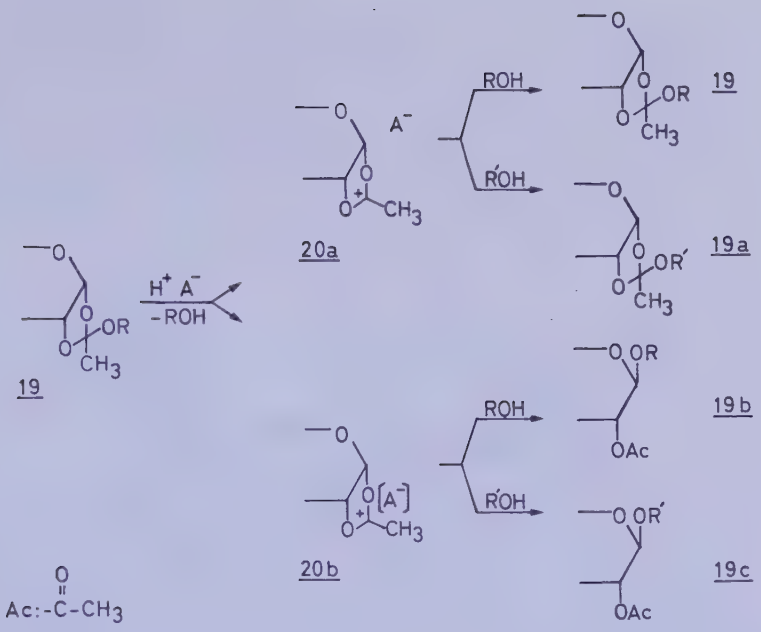
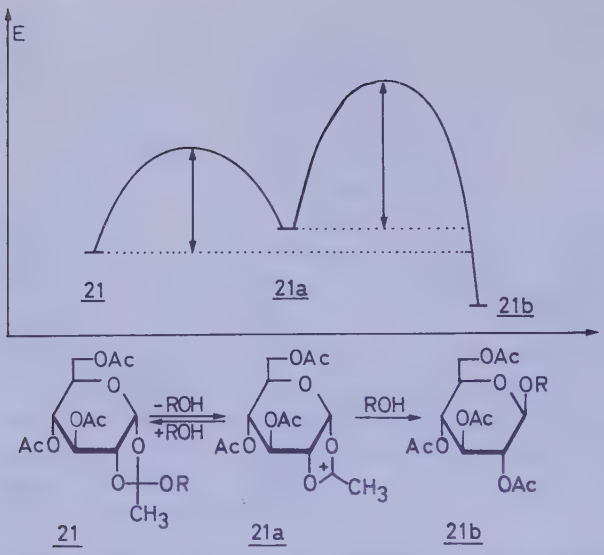


Abb. VI

Zwei besonders geeignete Katalysator/Lösungsmittelsysteme sind:

- $HgBr_2$ in polaren Lösungsmitteln wie CH_3NO_2 oder CH_3CN bei Siedetemperatur [komplexes Anion A^-:$HgBr_3^-$]
- Pyridinium- oder 2,6-Lutidiniumperchlorat in unpolaren Lösungsmitteln wie Chlorbenzol oder Dichlorethan in der Siedehitze [komplexes Anion A^-:ClO_4^-]

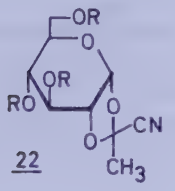
Höhere Temperaturen begünstigen hierbei die Bildung der thermodynamisch stabileren Produkte, des β-Glycosides 21, wie aus dem Energiediagramm der Orthoesterumlagerung ersichtlich ist [25].



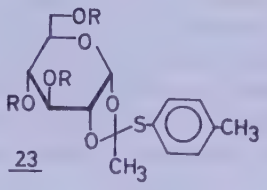
Zur Vermeidung der genannten Komplikationen geht man im allgemeinen von Orthoestern kurzkettiger Alkohole aus, die sich während der Reaktion leicht abdestillieren lassen, oder man wählt einen Rest, wie den tert. Butylrest, der aus sterischen Gründen kaum zur Rekombination neigt.

Trotzdem ist das Orthoester-Verfahren bei Verbindungen mit wenig reaktiven Hydroxylgruppen kritisch. Banoub und Bundle [26] berichteten kürzlich über eine Möglichkeit, Alkohole, die bisher als wenig reaktiv galten, in guten Ausbeuten in 1,2-trans-Glycoside zu überführen. Die Umsetzung der Bromide von peracetylierter Cellobiose, Lactose oder Maltose mit den entsprechenden Alkoholkomponenten unter Silbertriflat/N,N-Tetramethylharnstoffkatalyse führte in 60 %iger Ausbeute zu den gewünschten 1,2-trans-Glycosiden, während die Katalyse mit Silbertriflat/Collidin die entsprechenden Orthoester, welche durch $SnCl_4$ zu den 1,2-trans-Glycosiden isomerisiert werden konnten, in 70 %iger Ausbeute ergab.

Acyloxonium-Ionen nehmen eine Schlüsselstellung für die Bildung des 1,2-trans-Glycosides ein. Sie lassen sich jedoch nicht nur auf dem Wege der Orthoesterbildung erzeugen. Ein anderer Zugang ist durch Verwendung z.B. der Cyanoverbindung 22 [27] oder des Thioorthoesters 23 [28] möglich. Die Alkoholkomponente wird hierbei als Tritylether eingesetzt, als Katalysator dient Triphenylcarbeniumperchlorat.



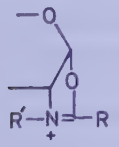
22



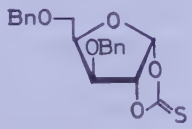
23

Das Triphenylcarbenium-Ion spaltet aus 22 die Nitrilgruppe, aus 23 den Thiolrest ab, wobei das Acetoxonium-Ion gebildet wird. Dies reagiert irreversibel mit dem Tritylether der Alkoholkomponente unter Bildung der β-Glycoside und des Triphenylcarbenium-Ions, das somit immer wieder regeneriert wird. Auf diese Weise benötigt man nur katalytische Mengen Triphenylcarbeniumperchlorat und es entsteht keine Perchlorsäure.

Es gibt noch etliche Verfahren, die der Orthoestermethode mechanistisch verwandt sind. Genannt werden sollen hier nur z.B. die Oxazolin-Methode [29], in welcher als reaktive Zwischenstufe das 1,2-Oxazolinium-Ion 24 gebildet wird oder die Umsetzung zu 1,2-trans-Glycosiden über 1,2-Thiocarbonate 25 [30].



24



25

Die bisherigen Ausführungen zum Mechanismus der Koenigs-Knorr-Reaktion, zur Orthoesterbildung und -umlagerung machen deutlich, daß zum Verständnis und zur weiteren Verbesserung der trans-Glycosidsynthese vor allem eine genaue Kenntnis der Bildung der Acyloxonium-Zwischenstufen, sowie deren Eigenschaften und Verhalten in den Reaktionsmedien, notwendig ist. Hinzu kommt, daß der Nachbargruppeneffekt auch von allgemein chemischem Interesse ist, da z.B. die einem Reaktionszentrum benachbarte Acetylgruppe die Möglichkeit bietet, durch Beteiligung am Reaktionsablauf (S_{Ni}) auf einfache Art und Weise sterisch einheitliche Produkte zu erhalten. Paulsen et al. [31] leisteten durch ihre Untersuchungen an Acyloxonium-Ionen, die durch Umsetzung von Orthoestern oder Acyloxiderivaten mit z.B. BF_3, $SbCl_5$ oder Trifluormethansulfonsäure dargestellt werden konnten, hierzu einen wichtigen Beitrag.

Winstein et al. [32a-e] haben Nachbargruppeneffekte vor allem an Verbindungen wie threo- bzw. erythro-3-Acetoxy-2-brombutan und an trans-2-Acetoxy-cyclohexylbromid bzw. -chlorid eingehend studiert. Die letztgenannte Verbindung ist wegen der strukturellen Ähnlichkeit mit den Zuckerpyranosen von besonderem Interesse. Sie fanden, daß cis-2-Acetoxy-cyclohexylchlorid mit Silberacetat in Eisessig oder Acetanhydrid keine Reaktion eingeht, während die trans-Verbindung unter den gleichen Reaktionsbedingungen als Hauptprodukt zum trans-Diacetat reagiert. Hieraus muß der Schluß gezogen werden, daß für den Reaktionsablauf ein transständiger, zur Nachbargruppenbeteiligung befähigter Substituent Voraussetzung ist.

Anhand der isolierten Produkte wurde von Winstein et al. [32c,e] folgendes Reaktionsschema aufgestellt [Abb. VII].

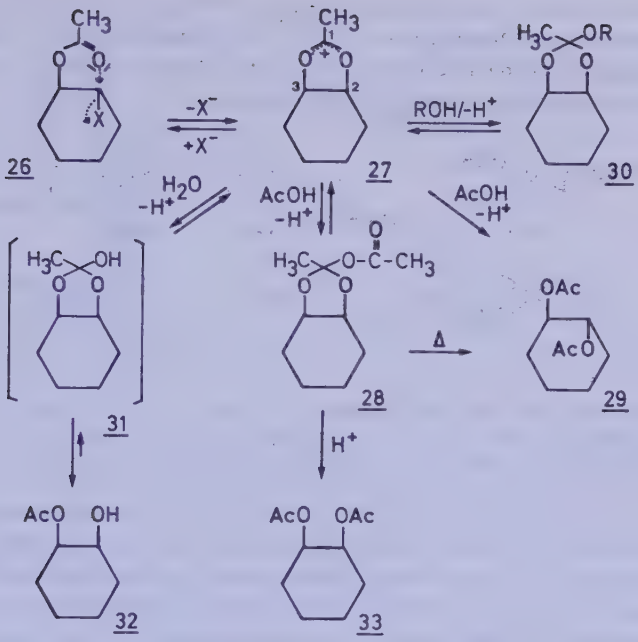
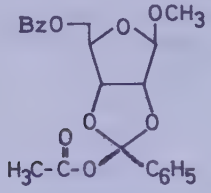


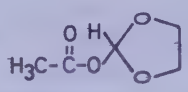
Abb. VII

Das nach der Halogenabstraktion entstandene Acyloxonium-Ion 27 bietet den in der Lösung vorhandenen Acetat-Ionen zwei unterschiedliche Angriffspunkte:
In einer kinetisch kontrollierten Reaktion dominiert der Angriff auf das C-1-Atom von 27 und es bildet sich der Acylorthoester 28, der mit 27 im Gleichgewicht steht. In Gegenwart von Säure kann 28 zum cis-Diacetat 33 reagieren. Wird die Reaktion dagegen thermodynamisch kontrolliert, entsteht in einer irreversiblen Reaktion durch Angriff auf C_2 oder C_3 das trans-Diacetat 29 [vergl. Energieschema zur Orthoesterbildung]. Außerdem wird ein direkter Bildungsweg für 29 aus 28 diskutiert [32e]. Die Reaktion von 27 mit einem Alkohol führt zum Orthoester 30, mit Wasser über die Stufe eines Hydroxy-Orthoesters 31 zum cis-Monoacetat 32. Die Versuche von Winstein et al. [32e], Zwischenstufen des Typs 28 und 31 nachzuweisen, brachten hierfür keinen eindeutigen Strukturbeweise.

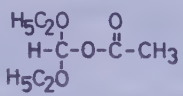
Als weitergehende Bemühungen in dieser Richtung können die Untersuchungen von Pedersen et al. [33] und Capon/Grieve [34] angesehen werden. Ihnen gelang es, ^{1}H- und ^{13}C-NMR-spektroskopisch die Acylorthoester 34 und 35 nachzuweisen.



34



35

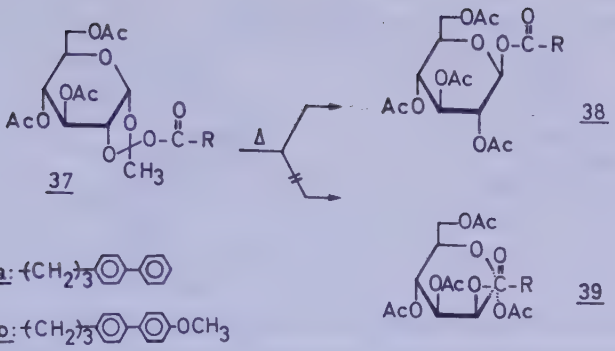


36

Einfache Derivate der Ameisensäure dieses Struktur-Typs wie Diethoxymethylacetat [D.E.M.A.] 36 konnten schon früher erhalten werden [35].

Die Untersuchungen von Winstein et al. [32a-e] können als einfaches Modell für Glycosylierungsreaktionen mit acetylierten Halogenosen betrachtet werden. Bemerkenswert dabei ist vor allem das Postulat eines Acylorthoesters. Dieser könnte auch unter den Koenigs-Knorr-Bedingungen entstehen, da nicht nur der Alkohol oder Wasser als mögliche Reaktanten vorhanden sind, sondern auch Acylat-Ionen: nämlich die Säurereste der Silbersalze, z.B. CO_3^{2-}, das Salicoylanion usw.. Der Acylorthoester könnte für das Auftreten von Hydroxyzuckern als Nebenprodukte der Koenigs-Knorr-Reaktion, die trotz wirkungsvoller Trockenmittel nicht unterdrückt werden können, verantwortlich sein.

Wulff et al. [36] gelang es, solch eine reaktive Zwischenstufe mit Acylorthoesterstruktur 37, welche mit Wasser zu Hydroxyzuckern und mit Alkoholen zu Orthoestern reagiert, zu synthetisieren.

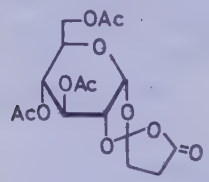


Durch Umsetzung von Acetobromglucose in Tetrahydrofuran in Gegenwart von 4-(4-Biphenylyl)-buttersäure-Silbersalz oder des 4-(4'-Methoxy-4"-biphenylyl)-buttersäure-Silbersalzes konnten die Acylorthoester 37a und 37b in ausgezeichneter Ausbeute kristallin erhalten werden. Durch Erhitzen in wasserfreien Lösungsmitteln lassen sich 37a und 37b quantitativ in die 1-β-D-Acylglucosen 38a und 38b umwandeln. Die anderen möglichen trans-Öffnungsprodukte mit Mannose-Konfiguration 39a und 39b konnten nicht beobachtet werden. Weitere Untersuchungen der Acylorthoester [36b] ergaben:

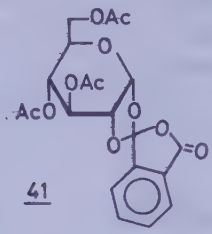
- 37 wird unter schwach sauren Bedingungen zum trans-Produkt geöffnet,
- 37 bildet unter stark sauren Bedingungen trans- und cis-Öffnungsprodukte,
- bei Umsetzung mit Alkoholen unter β-Glycosidsynthesebedingungen werden bei Raumtemperatur lediglich Orthoester gebildet, bei höherer Temperatur tritt die 1-β-D-Acylglucosebildung 38 als Konkurrenzreaktion stark in den Vordergrund,
- die Hydrolyse von 37 verläuft über den sauren Orthoester [s.a. Abb. VII, 31] unter Bildung der cis-Öffnungsprodukte [36c].

Die hier beschriebenen Reaktivitäten der Acylorthoester 37a und 37b entsprechen weitgehend den von Winstein [32e] gemachten Voraussagen.

Lemieux und Hindsgaul [37] gelang es kürzlich, die cyclischen Acylorthoester 40 und 41 zu synthetisieren.

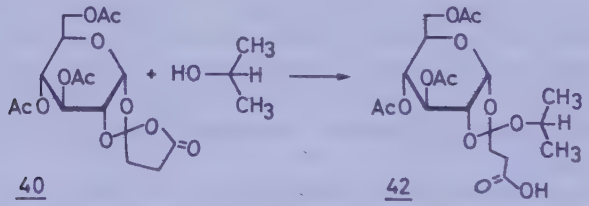


40



41

Ausgehend von der Überlegung, daß die Acylorthoester 40 und 41 wegen der cyclischen Struktur nicht zur β-Acylglucose umlagern können, wie von Wulff et al. für Verbindung 37a und 37b beobachtet, setzten Lemieux und Hindsgaul 40 mit Isopropanol unter Trifluormethansulfonsäure-Katalyse um. Anstatt des erhofften β-Glucosids bildete sich der Orthoester 42.



40 42

Die Umsetzung von 40 mit Isopropanol bei höherer Temperatur führte in geringer Ausbeute (30 %) zum Glucosid, welches eine Anomerenverteilung von β:α von 5:1 aufwies. Durch Katalyse mit der Lewis-Säure Zinnchlorid wurde fast quantitativ das Glucosid erhalten, allerdings überwog das α-Anomer. Durch eingehende Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß Zinnchlorid in Gegenwart von Carbonsäuren überraschend zum hervorragenden Anomerisierungskatalysator wird.

Die bislang synthetisierten Acylorthoester sind durch ihre Eigenschaften nur bedingt verwendbare Edukte in der 1,2-trans-Glycosidsynthese.

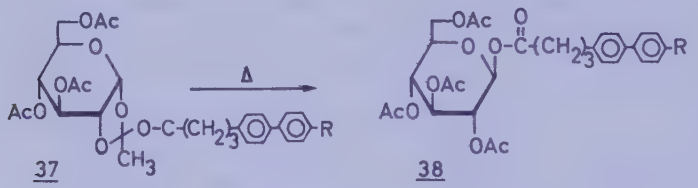
Die im Vorangegangenen beschriebene Entwicklung der stereoselektiven Glycosidsynthesen hat gezeigt, daß mechanistische Studien zum besseren Verständnis der Produktbildung beitragen und damit zur möglichen Verbesserung der Methode [z.B. breitere Anwendbarkeit durch Variationen] oder sogar zur Entwicklung neuer Synthesekonzepte führen können.

In der vorliegenden Arbeit soll der Mechanismus der Acylorthoesterumlagerung zur 1,2-trans-Acylglucose geklärt werden. Weiterhin soll der Einfluß des an der Acylorthoesterbildung beteiligten, nachbargruppenaktiven Substituenten am C-2-Atom der Halogenose auf die Synthese der Acylorthoester und deren Eigenschaften untersucht werden.

II. Theoretischer Teil

1. Untersuchungen zum Mechanismus der Acylorthoesterumlagerung

Neben den schon beschriebenen Reaktionen und Eigenschaften von Acylorthoestern [36)], die zeigen, daß die Acylorthoester 37a und 37b in kristallinem Zustand wenig hydrolyseempfindlich, in Lösung jedoch recht reaktiv sind, ergaben Untersuchungen der Acylorthoesterumlagerung in Lösung, daß die "Esterbindung" im Acylorthoester weniger stabil als die "Etherbindung" in Orthoestern ist. Die Acylorthoester 37 können ohne Säurekatalyse in die entsprechenden β-Acylglucosen 38 umgelagert werden, während die Orthoesterumlagerung zum β-Glucosid grundsätzlich einer Säurekatalyse bedarf.



a: R=H b: R=OCH3

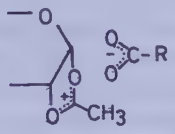
Untersuchungen des Schmelzvorganges von 37a mittels Differentialthermoanalyse [36b)] ergaben einen unscharfen Schmelzbereich mit einer exothermen Reaktion, woran sich bei 144° C ein endothermer Schmelzvorgang anschloß. Der endotherme Vorgang bei 144° C konnte als das Schmelzen der β-Acylglucose 38a erklärt werden, während die exotherme Reaktion auf die trans-Öffnung des Dioxolanringes von 37a zu 38a zurückgeführt wurde.

Weitere Untersuchungen zum Mechanismus der Acylorthoesterumlagerung in Chloroform ergaben einen Verlauf der Umlagerung nach I. Ordnung [36c)]. Ein Kreuzungsexperiment legte einen intermolekularen Reaktionsverlauf nahe [36c)].

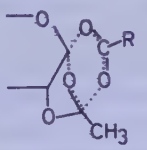
Ein eindeutiger Beweis, ob es sich bei der Acylorthoesterumlagerung um einen intra- oder intermolekularen Prozeß handelt, konnte aber bisher ebensowenig geführt werden, wie eine Aussage über die Struktur möglicher Zwischenstufen oder eines aktivierten Komplexes gemacht werden konnte. Vergleiche mit in der Literatur

vorliegenden Untersuchungen an vergleichbaren Systemen lassen zwei verschiedene Reaktionswege als möglich erscheinen:

A: die Reaktion verläuft über assoziierte Ionenpaare



B: Bildung eines cyclischen Mehrzentrenkomplexes, der polarisiert sein kann.



Im ersten Fall würde man eine intermolekulare, im zweiten eine intramolekulare Umlagerung erwarten.

Zur Klärung der Fragen
- intra- oder intermolekularer Prozeß
- genauer Reaktionsmechanismus [Art der Zwischenstufe oder des aktivierten Komplexes]

können folgende Untersuchungen dienen:

- Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante in Abhängigkeit von der Konzentration [Bestimmung der Reaktionsordnung]
- Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten in Abhängigkeit von der Temperatur und hieraus Ermittlung der Aktivierungsparameter.
- Untersuchung des Lösungsmitteleinflusses auf die Geschwindigkeitskonstante
- Ermittlung des Einflusses von Salz- und Basenzusatz auf die Geschwindigkeitskonstante
- gemeinsame Umlagerung von zwei unterschiedlich substituierten Acylorthoestern und Untersuchung der Produktverteilung in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen [Kreuzungsexperiment].

Für die folgenden Untersuchungen wurden die, durch Umsetzung des peracetylierten α-D-Glucopyranosylbromids mit Silbersalzen der entsprechenden Carbonsäuren in THF, in reiner Form gut zugänglichen und stabilen Acylorthoester 37a und 37b verwand,

wobei die unter den letzten vier Punkten genannten Experimente nur mit 37b durchgeführt wurden.

Zur Bestimmung der Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten von der Konzentration wurden die Acylorthoester 37a und 37b in jeweils vier verschiedenen Konzentrationen in Benzol bei 54.5° C umgelagert. Durch ^{1}H-NMR-spektroskopische Verfolgung der Reaktion wurde der Umsatz bestimmt. Hierzu wurde die Fläche der Resonanzsignale der Protonen am anomeren Kohlenstoff des Acylorthoesters und der entsprechenden β-Acylglucose in Relation zur Fläche des Resonanzsignals des Protons am C-2 des Acylorthoesters gesetzt. Dies war möglich, da die chemische Verschiebung der anomeren Protonen sehr ähnlich ist und damit das Integral in der Summe konstant blieb, während die chemischen Verschiebungen der Protonen am C-2 des Acylorthoesters und der β-Acylglucose stark differierten und somit das Integral des zum Acylorthoester gehörenden Protons (H-2) die Menge noch vorhandenen Acylorthoesters wiedergab. Diese Methode dürfte der in der Literatur [36c] beschriebenen, in der der Umsatz der Reaktion durch Flächenvergleich der Resonanzsignale der anomeren Protonen von 37 und 38 bestimmt wurde, überlegen sein. Der Fehler, der durch den Integrationsvergleich der Resonanzsignale der anomeren Protonen und des Protons am C-2-Atom gemacht wurde, sollte kleiner sein als der, der mit dem Flächenvergleich der sich überschneidenden, nicht separierbaren Resonanzsignale der anomeren Protonen von 37 und 38 entstanden war. Dies wird durch die Abbildungsfolge VIIIa-c verdeutlicht.

Abb. VIIIa zeigt den Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindung 37b, in dem die in diesem Zusammenhang interessierenden Resonanzsignale H-1, H-3, H-4, H-2 und H-5, H-6, H-6' [Reihenfolge nach abnehmenden ppm-Werten] auftreten. In VIIIb ist das Spektrum des teilweise umgelagerten Acylorthoesters 37b und in VIIIc das des vollständig umgelagerten Produktes, der β-O-Acylglucose 38b, abgebildet. Die Spektrenfolge VIIIa-c macht deutlich, daß das Resonanzsignal des Protons am C-2-Atom unbeeinflußt von der Resonanzsignallageänderung der anderen Protonen während der Umlagerung blieb.

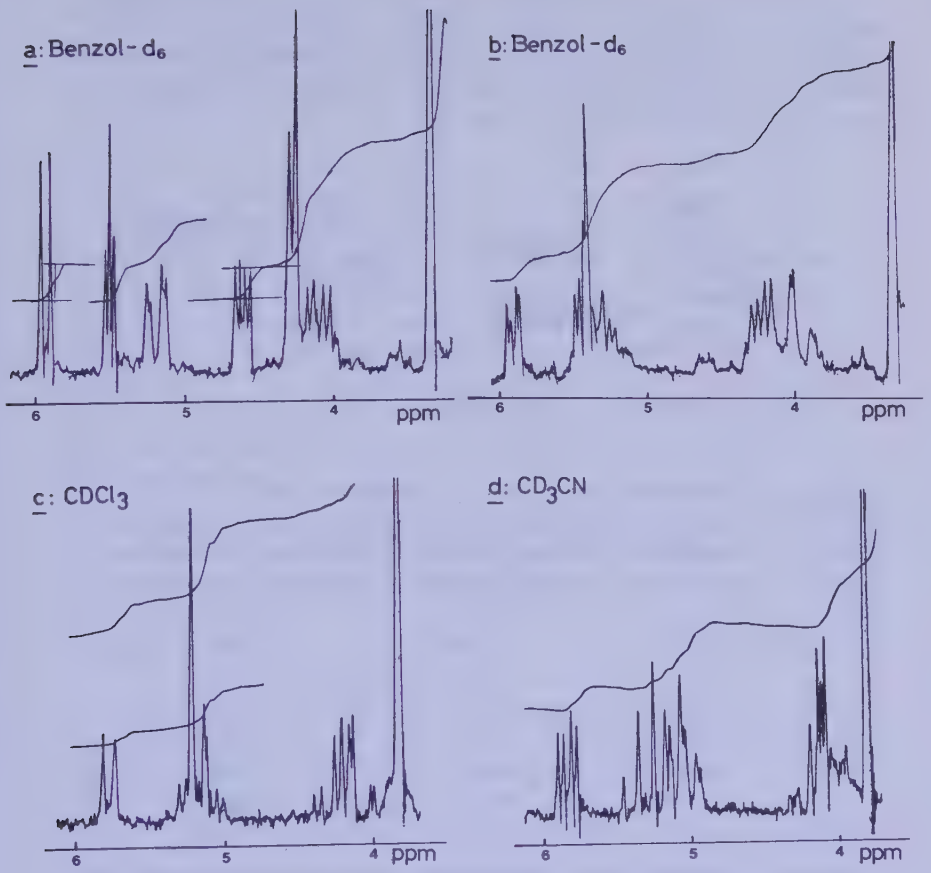
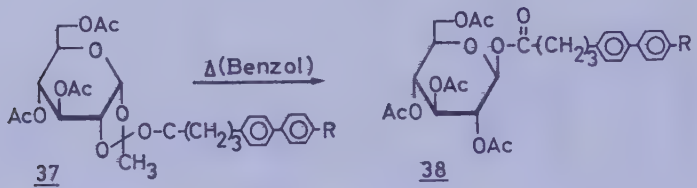


Abb. VIIIa-c

Gleiches galt auch für die Resonanzsignale der anomeren Protonen. Benzol wurde als Lösungsmittel gewählt, da hierbei Säurespuren vermeidbar waren [im Gegensatz zu $CDCl_3$], weiterhin stand mit Benzol ein größerer Temperaturintervall zur Bestimmung der Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstante zur Verfügung.

Die ermittelten Geschwindigkeitskonstanten für die Umlagerung von 37 in die β-Acylglucose 38 [durch eine Gleichung für eine Reaktion 1. Ordnung ausgewertet] zeigten im Rahmen der Meßgenauigkeit keine Abhängigkeit von der Konzentration des Eduktes, d.h. die Reaktionen sind 1. Ordnung.



a: R=H b: R=OCH3

Tabelle 1: Umlagerung von 37 ⟶ 38, in Benzol bei T = 54.5° ± 0.5° C

Edukt	Messung	c [mol/l] x 10^{-3}	k [sec^{-1}] x 10^{-5}
37a	I	96	3.5
	II	158	3.5
	III	194	3.8
	IV	222	3.8
37b	V	113	5.1
	VI	143	5.0
	VII	189	5.1
	VIII	259	4.9

Einwaagen, Korrelationskoeffizienten und Halbwertszeiten sind in Tabelle 15 zusammengefaßt [Exp. Teil]. Die gemessenen Umsätze der Messungen I - IV wie V - VIII sind in Tabelle 16 für 37a und in Tabelle 17 für 37b angegeben [Exp. Teil] [s.a. Diagramm I und II im Exp. Teil]. Der Fehler der ermittelten Geschwindigkeitskonstanten wurde auf 5 % abgeschätzt.

Die Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten bei verschiedenen Temperaturen erfolgte wie oben beschrieben. Um gleiche Ausgangsbedingungen der einzelnen Messungen zu gewährleisten, wurde eine größere Menge des Acylorthoesters 37b in einem definierten Volumen Benzol-d_6 gelöst und unter inerten Bedingungen für die einzelnen Untersuchungen kleinere Portionen entnommen. Weiter wurde versucht, durch die Wahl eines großen Meßtemperaturintervalles [$\sim 60^{\circ}$ C], möglichst viele Meßpunkte zu erhalten, um so den Fehler bei der Bestimmung der Aktivierungsparameter möglichst klein zu halten. So beträgt der mittlere Fehler der berechneten Aktivierungsentropie $\Delta S^{\neq}$ bei einer ermittelten Aktivierungsenergie von 20 kcal/mol und einem angenommenen Fehler für k von $\pm$ 5 % bei einem Meßtemperaturintervall von 2° C $\pm$ 21 cal/grd.mol, bei einem $\Delta T = 20^{\circ}$ C hingegen nur noch $\pm$ 2.13 cal/grd.mol [38]. [Hieraus würde sich für $\Delta T = 60^{\circ}$ C ein Fehler von $\pm$ 0.4 cal/grd.mol ergeben, der jedoch als zu gering angesehen werden muß.]

In Tabelle 2 sind die ermittelten Geschwindigkeitskonstanten zusammengefaßt [Einwaage, Korrelationskoeffizienten, Halbwertszeiten, Umsätze siehe Exp. Teil, Tabelle 15 und 20].

Tabelle 2: Umlagerung von 37b → 38b, in Benzol bei unterschiedlichen Temperaturen

Messung	T [°C]	k [sec^{-1}] x 10^{-5}	$\Delta S^{\neq}$ [cal/mol·grd]
XV	32	0.404	
XVI	43.5	1.67	
XVII	55	4.97	-29
XVIII	66	6.8	
XIX	78	16.5	
XX	90	45	

Zur quantitativen Darstellung der Temperaturabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten sind zwei verschiedene Beziehungen gebräuchlich. Die erste geht auf Hood, van't Hoff und Arrhenius zurück [38] und wird allgemein in folgender mathematischer Form dargestellt:

$$\ln k = \ln A - E_a/RT \qquad \text{[Arrhenius-Gleichung]}$$

k = Geschwindigkeitskonstante bei einer absoluten Temperatur T
R = allgemeine Gaskonstante,
E_a = Arrhenius'sche Aktivierungsenergie
A = präexponentieller Faktor

A und E_A sind empirische Konstanten. A besitzt die gleiche Dimension wie k. Durch Auftragen von lg k gegen 1/T kann aus der Steigung der erhaltenen Geraden E_A und aus dem Ordinatenabschnitt [für 1/T = 0] lg A ermittelt werden.

Die zweite Möglichkeit, die Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstante zu beschreiben, ist mit Hilfe der Eyring-Gleichung, die aus der Theorie des aktivierten Komplexes folgt [39], gegeben:

$$k = k' \cdot T/h \cdot e^{\Delta S^{\neq}/R} \cdot e^{-\Delta H^{\neq}/RT} \qquad \text{[Eyring-Gleichung]}$$

k' = Boltzmann-Konstanten
h = Planck'sches Wirkungsquantum
$\Delta H^{\neq}$ = Aktivierungsenthalpie
$\Delta S^{\neq}$ = Aktivierungsentropie

Durch Einsetzen der entsprechenden Werte für die Konstanten ergibt sich folgende Gleichung:

$$\lg k/T = 10.753 + \Delta S^{\neq}/4.576 - \Delta H^{\neq}/4.576 \cdot T$$

d.h. durch Auftragen von lg k/T gegen 1/T kann aus der Steigung der erhaltenen Geraden $\Delta H^{\neq}$ ermittelt werden. $\Delta S^{\neq}$ wird üblicherweise rechnerisch bestimmt.

Beide Methoden liefern vergleichbare Parameter, da E_a und $\Delta H^{\neq}$ ebenso wie A und $\Delta S^{\neq}$ direkt miteinander in Beziehung stehen, die durch mathematische Gleichungen umgerechnet werden können. Die Aktivierungsparameter $\Delta H^{\neq}$ und $\Delta S^{\neq}$ wurden durch Anwendung der Eyring-Gleichung ermittelt. Aus dem Diagramm III lg k/T gegen 1/T [s. Exp. Teil] ergab sich die Aktivierungsenthalpie zu $\Delta H^{\neq}$ = 72 kJ/ml [17.2 kcal/mol]. Hiermit konnte eine mittlere Aktivierungsentropie $\Delta S^{\neq}$ = -121.4 J/mol grd [-29 cal/mol grd] berechnet werden. Unter Ausnutzung des Zusammenhangs: $\Delta G^{\neq} = \Delta H^{\neq} - T\Delta S^{\neq}$ ließ sich für den aktivierten Prozeß bei T = 298 K eine freie Aktivierungsenergie $\Delta G^{\neq}$ = 108.2 kJ/mol [25.8 kcal/mol] bestimmen. Die Fehler der Aktivierungsparameter sind bei einem geschätzten Fehler von 5 % für die Geschwindigkeitskonstante für $\Delta H^{\neq}$ mit $\Delta(\Delta H^{\neq}) = \pm$ 2.0 kJ/mol [0.6 kcal/mol] und für $\Delta S^{\neq}$ mit $\Delta(\Delta S^{\neq}) = \pm$ 16.7 J/mol grd [4 cal/mol grd] anzusetzen [38].

Um den Lösungsmitteleinfluß auf die Geschwindigkeitskonstante, d.h. die Lösungsmittelbeteiligung am Übergangszustand zu untersuchen, wurden Lösungsmittel sehr verschiedener Polarität verwendet. Beispiele aus der Literatur zeigen, daß Reaktionen, die z.B. über eine ionische Zwischenstufe verlaufen, von Lösungsmitteln mit großer Dielektrizitätskonstante ε generell stark beschleunigt werden, wobei Nitrobenzol, trotz ähnlicher Dielektrizitätskonstante ε, meist sehr viel stärker als Acetonitril beschleunigt. Dies kann auf das aromatische System des Nitrobenzols zurückgeführt werden. Ein weiterer Unterschied der beiden Lösungsmittel zeigt sich auch in dem von Dimroth eingeführten empirischen Lösungsmittelparameter ε_r. Der von Jones angegebene "Dimrothsolventparameter" ΔE [40] macht eine Aussage über die Bindungskraft der Lösungsmittel gegenüber Wasserstoffatomen. Die angegebenen Werte sind relativ zu Hexan gesetzt.

Lösungsmittel	ε_r [T = 25° C]	ΔE [kJ/mol]
Hexan	1.9	0
Benzol	2.3	15.1
Dichlormethan	8.9	42.4
Nitrobenzol	34.8	46.4
Acetonitril	37.5	63.2

Um die ermittelten Geschwindigkeitskonstanten direkt miteinander vergleichen zu können, wurde bei der Temperatur gemessen, bei der auch die Untersuchungen zur Konzentrationsabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstante in Benzol ausgeführt wurden. Die Ermittlung der Geschwindigkeitskonstanten erfolgte wie beschrieben.

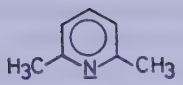
Tabelle 3: Umlagerung von 37b → 38b, T = 54.5 ± 0.5° C, Variation des Lösungsmittels

Messung	c [mol/l] x 10^{-3}	deuteriertes Lösungsmittel	k [sec^{-1}] x 10^{-5}
IX	184	Benzol/Chloroform 1:1	6.6
X	208	Acetonitril	16.8
XI	221	Nitrobenzol	21
Vergleichswert: Tab. 2		Benzol	5

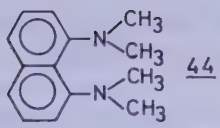
[Daten für Einwaage, Korrelationskoeffizienten, Halbwertszeiten, Umsätze s. Exp. Teil Tab. 15 und 18]

Wie aus Tabelle 3 ersichtlich, vergrößerte ein Zusatz gleichen Volumens Chloroform die Geschwindigkeitskonstante der Umlagerungsreaktion um den Faktor 1.3. Die Beschleunigung der Reaktion durch Acetonitril und Nitrobenzol fiel durch diese Lösungsmittel gering aus. Acetonitril erhöhte die Geschwindigkeit um den Faktor 3.4 und Nitrobenzol um den Faktor 4.2.

In den bisher vorliegenden Untersuchungen zum Mechanismus der Acylorthoesterumlagerung [36c] wurde in Methylenchlorid unter Zusatz von 2,6-Lutidin 43 gearbeitet. Die zugesetzte Base 43 diente zum Abfangen lösungsmittelbedingter Säurespuren und somit zur Vermeidung von Nebenreaktionen der säureempfindlichen Acylorthoester. Der mögliche Einfluß von Basen auf die Geschwindigkeitskonstante der Umlagerung in Benzol sollte an Hand von zwei verschiedenen Verbindungen studiert werden. Verwendete Basen waren Verbindung 43 und der "Protonensponge" 44.



43



44

2,6-Lutidin wurde gewählt, da die so erhaltenen Ergebnisse vergleichbar mit den in der Literatur vorliegenden sein dürften und eventuelle Rückschlüsse ermöglichen können sollten. Um eine nucleophile Beteiligung der Base an der Reaktion vollständig ausschließen zu können, wurde 44 als zweiter basischer Zusatz verwandt. Bei 2,6-Lutidin kann eine nucleophile Beteiligung nicht von vornherein ausgeschlossen werden.

In dieser Versuchsreihe wurden, wie bisher, zum direkten Vergleich mit den ermittelten Geschwindigkeitskonstanten die Umlagerungen bei T = 54.5° C ausgeführt.

Tabelle 4: 37b → 38b; T = 54.5 ± 0.5° C in Benzol

Messung	c_{37b} [mol/l] x 10^{-3}	Zusatz [%]	k [sec^{-1}] x 10^{-5}
VI*)	143	-	5.0
XII	203	44 9.2	5.1
XIII	191	43 21	4.4

*) siehe Tabelle 1; [eingehende Daten für XII und XIII siehe auch Exp. Teil Tabelle 15 und 19]

Wie aus Tabelle 4 ersichtlich ist, wurde die Geschwindigkeitskonstante der Umlagerung von 37b → 38b durch Zusatz der nicht nucleophilen Base 44 im Rahmen der Meßgenauigkeit nicht und durch Zusatz von 43 nur gering beeinflußt. Worauf die geringe Verzögerung der Umlagerung durch 2,6-Lutidin zurückzuführen ist, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Es ist sowohl eine Erschwerung des nucleophilen Angriffs des Acylatrestes auf das anomere Kohlenstoffatom durch nucleophilen Angriff der Base [36d] selber denkbar (vergleichbar mit der Rolle des THF bei der Orthoesterbildung nach G. Wulff [20]) als auch eine "charge-transfer"-Komplexbildung mit dem Lösungsmittel und somit eine Veränderung der Lösungsmittelpolarität. Folgendes spricht gegen die letzte Annahme:

1) durch Zusatz von 44 war keine Verlangsamung der Umlagerung beobachtbar, obwohl auch hier eine vergleichbare "charge-transfer"-Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel möglich sein sollte.
2) die geringe Lösungsmittelabhängigkeit der Umlagerung [vergl. Tabelle 3] deutet darauf hin, daß die veränderte Polarität des Lösungsmittels durch Zusatz der Base 43 nicht die Ursache des beobachteten Effektes sein kann.

Zur Untersuchung, inwieweit Salze die Geschwindigkeitskonstante der Umlagerung beeinflussen, wurde das in Acetonitril lösliche Natriumacetat zugesetzt.

Tabelle 5: Umlagerung von 37b ⟶ 38b, T = 54.5 ± 0.5° C, in Acetonitril

Messung	c_{37b} [mol/l] x 10^{-3}	Zusatz	k [sec^{-1}] x 10^{-4}
X *)	208.3	-	1.68
XIV	210.4	equimolar NaAc	1.6

*) siehe Tab. 3, für XIV siehe Exp. Teil Tabelle 19

Wie Tabelle 5 zeigt, hatte der Natriumacetatzusatz keinen meßbaren Einfluß auf die Geschwindigkeitskonstante der Umlagerung. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen der Umlagerung zeigten allerdings, daß in geringem Umfang [unterhalb der NMR-Nachweisgrenze] ein zusätzliches Produkt gebildet wurde, welches keine UV-Aktivität zeigte, aber mit dem für Zucker typischen Sprühreagenz [Naphtoresorcin/Schwefelsäure] anfärbte. Diese Beobachtung legte die Vermutung nahe, daß in einer Konkurrenzreaktion durch Angriff des Acetations als Nucleophil ß-D-Penta-O-acetylglucopyranose 45 gebildet wird oder wahrscheinlicher eine Umesterung eintritt und der so gebildete Acylorthoester umlagert.

Zur eingehenderen Untersuchung der Konkurrenzreaktion wurde die Umlagerung von 37b in Acetonitril mit 17-fachem Überschuß an Natriumacetat durchgeführt. Weiterhin wurde 37b in Essigsäureanhydrid umgelagert. Die Untersuchungen ergaben, daß in Gegen-

wart des 17-fachen Überschusses an Natriumacetat die β-D-Acylglucose 38b und die β-D-Penta-acetylglucose 45 im Verhältnis 1:1 gebildet wurden, während in Essigsäureanhydrid als Lösungsmittel und Reagenz 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-O-[4-(4'-methoxy-4"-biphenylyl)-butyryl]-β-D-glucopyranose 38b als Hauptprodukt erhalten wurde. Die β-D-Penta-O-acetylglucose trat mit ca. 8 % nur als Nebenprodukt auf [s. Exp. Teil III.2.4.].

Diese Ergebnisse wurden anhand ^{1}H-NMR-spektroskopischer Untersuchungen der Reaktionsprodukte ermittelt. Vergleichsspektren von molar unterschiedlich zusammengesetzten Mengen an 38b und 45 in Acetonitril zeigten, daß die Resonanzsignale [Dublett] der anomeren Protonen von 38b und 45 ineinander geschachtelt waren [Abb. VIIId]. Es bereitete keine Schwierigkeiten, die Dubletts den entsprechenden Produkten zuzuordnen. Durch Dehnung des interessierenden Bereiches des Spektrums ließ sich durch Peakflächen- und Integralvergleich die Produktverteilung abschätzen. Somit stand neben der Dünnschichtchromatographie eine weitere Möglichkeit der Produktanalyse zur Verfügung.

Diese Ergebnisse zeigten, daß das Acetatanion wesentlich stärker als die nicht dissoziierte Acetylgruppierung des Essigsäureanhydrids in Konkurrenz mit dem Acylatrest des Acylorthoesters treten kann, d.h. der Acylattransfer ist durch Angriff des Acylatanions begünstigt. Dieses Ergebnis wird in der Diskussion noch eingehend erörtert.

J. Wichelhaus hat auf Grund seiner Untersuchungen zur Acylorthoesterumlagerung einen intermolekularen Verlauf formuliert [36c]. Grundlage hierfür waren die Ergebnisse seiner Kreuzungsexperimente. In diesen wurden Acylorthoester, die an dem C-6-Atom und im Acylteil der Acylorthoester unterschiedlich substituiert waren, gemeinsam umgelagert [Abb. IX].

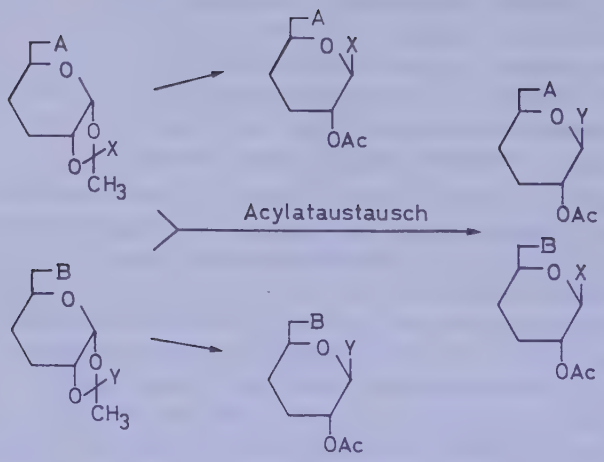
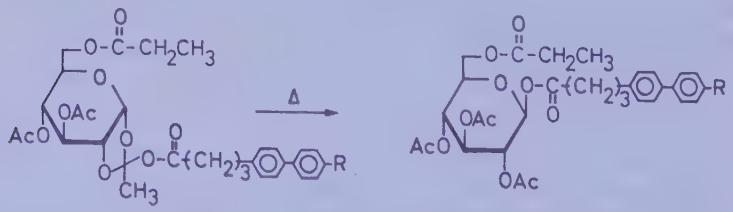


Abb. IX

Das Auftreten der vier möglichen β-Acylglucosen als Produkte der Kreuzungsexperimente wurde durch Dissoziation des Acylorthoesters in Acyloxoniumion und Acylation erklärt. Die gebildeten Acylationen öffnen in einer stereospezifischen Reaktion den Dioxolanring des Acyloxoniumions unter Bildung der β-Acylglucosen.
Die für die Kreuzungsexperimente eingesetzten Acylorthoester 37a, 37b und 46a, 46b hatten für die Umlagerung Halbwertszeiten in vergleichbaren Größenordnungen und waren kristallin gut darstellbar.



46 a: R=H b: R=OCH3 47

Die folgende Tabelle 6 enthält die von J. Wichelhaus ermittelten Halbwertszeiten der einzelnen Umlagerungen. Die angegebenen Geschwindigkeitskonstanten wurden hieraus berechnet.

Tabelle 6: Umlagerungen verschiedener Acylorthoester in $CDCl_3$

Umlagerung von	T [°C]	$t_{1/2}$ [min]	k [sec^{-1}] x 10^{-4}
37a → 38a	64	123.7	0.93
37b → 38b	70	41.3	2.8
46a → 47a	70	30	3.9
46b → 47b	60	45	2.6

Wie aus Tabelle 6 ersichtlich, lagerte der Acylorthoester 46a am schnellsten um. Inwieweit die Substituenten am C-6-Atom der Glucopyranose [Propinoylgruppe] und im Acylorthoester [unsubstituierte 4-(4'-Biphenylyl)-buttersäure] die Umlagerungsgeschwindigkeit beeinflussen, ist schwer zu beurteilen. Ein Vergleich der Acylorthoester 37b und 46b, die sich nur durch den Substituenten am C-6-Atom unterscheiden, zeigt, daß beide Verbindungen sich annähernd gleich schnell umlagern; d.h. der um eine CH_2-Gruppe größere Substituent am C-6-Atom von 46b scheint so gut wie keinen Einfluß zu haben. Nun könnte man annehmen, daß der Einfluß des Acylrestes am Acylorthoester bestimmend für die Umlagerungsgeschwindigkeit ist und folglich 37b sich langsamer umlagern sollte als 37a. Die in dieser Arbeit ermittelten Geschwindigkeitskonstanten für die Umlagerung von 37a und 37b zeigten jedoch das Gegenteil; 37b lagerte um den Faktor 1.4 schneller um als 37a. Ein Vergleich mit den von J. Wichelhaus bestimmten Daten ist leider nicht möglich, da in jener Arbeit die Halbwertszeiten von 37a und 37b bei unterschiedlichen Temperaturen ermittelt wurden.

Die gemeinsame Umlagerung von 37a und 46b in Methylenchlorid ergab ebenso wie die von 37b und 46a die vier möglichen β-D-Acylglucosen [s. Abb. IX].
Das Kreuzungsexperiment von 37b und 46a wurde in Benzol wiederholt, um zu prüfen, ob auch in diesem Lösungsmittel die vier

möglichen ß-D-Acylglucosen gebildet werden und inwieweit verschiedene Zusätze Einfluß auf die Produktbildung und -verteilung haben [s. Exp. Teil III.2.5.2.]. Da Feuchtigkeit trotz mehrfachen Ausglühens der Reaktionskolben unter Stickstoff, getrockneter Lösungsmittel und sorgfältiger Arbeitsweise nicht auszuschließen war, sollte zuerst der Einfluß von zugesetztem, gepulvertem Molekularsieb 4 Å, welches bei einigen Reaktionen Katalysatoreigenschaften zeigt, untersucht werden. Hierzu wurde 37b in Benzol ohne Molekularsieb und in Gegenwart von Molekularsieb 80 Stunden bei 80° C umgelagert. Die Analyse der Experimente erfolgte durch HPLC-Untersuchungen [nach Filtration]. Das Chromatogramm [UV-Detektor] zeigte in beiden Fällen zwei Peaks, die als das umgelagerte Produkt 38b und die freie 4-(4'-Methoxy-4"-biphenylyl)-buttersäure 48b identifiziert wurden. Unter den gewählten Analysenbedingungen [s. Exp. Teil Tabelle 22a] besitzt die ß-D-Acylglucose 38b überraschenderweise die größere Retentionszeit als die freie Säure. Das es sich hierbei um die freie Säure und nicht um etwaige Säureester handelte, konnte durch Umsetzung der HPLC-Probe mit Diazomethan nachgewiesen werden. Das Chromatogramm der mit Diazomethan behandelten Probe wies einen neuen Peak mit sehr kleiner Retentionszeit auf, während der Peak der freien Säure nicht mehr auftrat. Diese Ergebnisse wurden durch Vergleichsmessungen mit freier 4-(4'-Methoxy-4"-biphenylyl)-buttersäure, die auch durch Umsetzung mit Diazomethan in den Methylester überführt werden konnte, bestätigt. Durch Zusatz von gepulvertem Molekularsieb wurde der Anteil an freier Säure, welche durch Hydrolyse von 37b freigesetzt wurde, drastisch verringert. Da kein weiterer Einfluß auf die Umlagerung beobachtbar war, wurde zur Verringerung der Hydrolyse den weiteren Reaktionsansätzen gepulvertes Molekularsieb 4 Å zugesetzt.

Weiterhin sollte der Einfluß von 2,6-Lutidin, welches in den Experimenten von J. Wichelhaus als Säurefänger zugesetzt worden war, auf die Produktverteilung untersucht werden. Aus in dieser Arbeit vorliegenden Untersuchungen geht hervor, daß die Geschwindigkeit der Umlagerung durch 2,6-Lutidin minimal erniedrigt wurde (Tabelle 4). Die Base könnte aber möglicherweise Einfluß auf die Produktverteilung besitzen.

Um gleiche Ausgangsbedingungen und damit eine Basis für den Vergleich der Ergebnisse der Kreuzungsexperimente zu erhalten, wurde eine größere Menge an equimolarer Lösung von 37b und 46a, für das ein neuer, kürzerer Syntheseweg erarbeitet wurde, in Benzol vorbereitet. Hiervon wurden gleiche Volumina für die Einzelexperimente entnommen, mit Molekularsieb versetzt und

a) ohne Zusatz von Base ["Blindprobe"],
b) mit equimolarem und
c) mit 10 molaren Überschuß an 2,6-Lutidin

unter sonst gleichen Bedingungen umgelagert [s. Exp. Teil III2.5.2.]. Nach Filtration wurden die Proben durch direkte HPLC-Untersuchungen analysiert. Die Chromatogramme der Kreuzungsexperimente a, b und c zeigen jeweils sechs Peaks mit gleichen Retentionszeiten und sehr ähnlicher Produktverteilung [Abb. X].

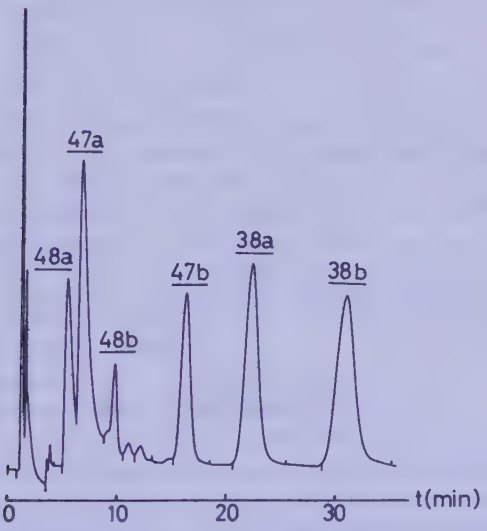


Abb. X

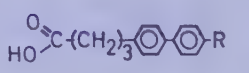
Durch Vergleichssubstanzen konnten die einzelnen Peaks den unterschiedlichen Verbindungen zugeordnet werden. Mit steigender Retentionszeit 4-(4'-Biphenylyl)-buttersäure 48a, 47a, 4-(4'-Methoxy-4"-biphenylyl)-buttersäure 48b, 47b, 38a, 38b. Das es sich hierbei unter anderem wieder um die freien Säuren 48a und 48b handelte und nicht um eventuell gebildete α-D-Acylglucosen wurde durch Umsetzung der Proben mit Diazomethan nochmals bestätigt.

Qualitativ kann gesagt werden, daß ebenso wie in Methylenchlorid bei gemeinsamer Umlagerung von 37b und 46a in Benzol die vier möglichen β-D-Acylglucosen gebildet wurden. Die Produktverteilung war im Rahmen der Meßgenauigkeit unabhängig vom Basenzusatz [s. Exp. Teil Tabelle 22].

Die in Tabelle 22 angegebene prozentuale Verteilung der entstandenen Produkte wurde unter Berücksichtigung der molaren Extinktionskoeffizienten ermittelt. Hierbei war der Anteil an direkt umgelagertem Produkt, d.h. 37b → 38b und 46a → 47a immer höher als an Acylattransferprodukt 38a und 47b.

Tabelle 7: Kreuzungsexperiment von 37b und 46a in Benzol; 80 h bei 80° C

Reaktionszusatz	relative Produktverteilung bezogen auf 48b					
	47a	47b	38a	38b	48a	48b
a) -	5.14	3.2	4.74	5.85	1.35	1
b) equimolarer Zusatz an 2,6-Lutidin	6.8	4.05	5.76	6.48	1.48	1
c) 10 molarer Überschuß an 2,6-Lutidin	7.71	3.89	5.47	6.67	1.71	1

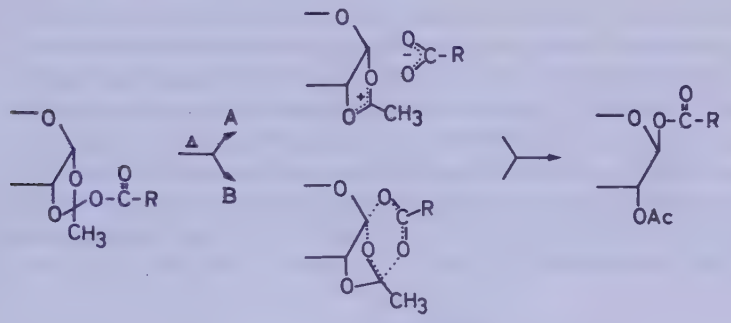


48 a: R=H b: R=OCH_3

Aus den Werten der Tabelle 7 läßt sich ein mittlerer Quotient für das Verhältnis des direkt umgelagerten Produktes zum Acylattransferprodukt von 1.7 für 38b/47b und von 1.22 für 47a/38a berechnen. Abschließend kann gesagt werden, daß beim Kreuzungsexperiment von 37b und 46a in Benzol die direkt umgelagerten β-D-Acylglucosen 38b und 47a bevorzugt gebildet wurden, wobei bei Zusatz von 2,6-Lutidin kein Einfluß auf die Produktverteilung beobachtet wurde.

2. Diskussion der Ergebnisse und des Reaktionsmechanismusses

Für die Umlagerung von Acylorthoestern sind zwei mögliche Reaktionswege denkbar: A: Bildung von Ionenpaaren und B: unpolarer cyclischer Übergangszustand.

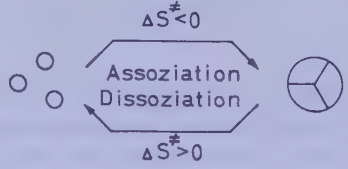


Anhand der vorliegenden Daten zur Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten von der Konzentration, der Temperatur, des Lösungsmittels, des Basen- oder Salzzusatzes und der Ergebnisse der Kreuzungsexperimente sollen A und B und mögliche Mischformen dieser Reaktionswege im Vergleich mit in der Literatur beschriebenen, verwandten Reaktionen diskutiert werden.

Zusammenfassung der Ergebnisse der beschriebenen Untersuchungen:

1) die Reaktion ist 1. Ordnung
2) Aktivierungsparameter in Benzol
   $\Delta H^{\neq}$ = 72 kJ/mol [17.2 ± 2 kcal/mol];
   $\Delta S^{\neq}$ = -121.4 J/mol·grd [-29 ± 4 cal/mol·grd]
3) die Reaktionsgeschwindigkeit zeigt eine nur geringe Abhängigkeit vom Lösungsmittel.
   Die Beschleunigung der Reaktion relativ zu Benzol beträgt für Benzol/$CDCl_3$ [1:1] 1.3, für Acetonitril 3.4 und für Nitrobenzol 4.2.
4) die Reaktionsgeschwindigkeit wird durch Salzzusatz nicht beeinflußt, durch Basenzusatz kann eine minimale Verzögerung eintreten.

Über die Zwischenstufen oder den Übergangszustand der Umlagerung macht die Bestimmung der Reaktionsordnung keine Aussage, sowohl der Weg A als auch B läßt eine Reaktion 1. Ordnung erwarten. Hingegen liefert die Größe der Aktivierungsentropie $\Delta S^{\neq}$ sehr wertvolle Informationen hierzu, insbesondere im Zusammenhang mit der Lösungsmittelabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten. Der Wert der Aktivierungsentropie sagt aus, welcher Ordnungszustand im aktivierten Komplex relativ zum Edukt vorliegt. Liegt im Übergangszustand eine höhere Ordnung vor als im Edukt, wird $\Delta S^{\neq}$ kleiner Null: wenn sich zwei Moleküle zusammenlagern, ein cyclischer Übergangszustand gebildet wird, bei Bildung eines Lösungsmittelkäfigs durch Solvolyse. $\Delta S^{\neq}$ wird größer als Null, wenn im Übergangszustand eine geringere Ordnung vorliegt als im Edukt, z.B. bei Dissoziation eines Moleküls oder Abbau der Solvathülle [41].



Bei Reaktion in Lösung kann die Größe der Aktivierungsentropie stark durch eine unterschiedliche Solvatation von Edukt und Übergangszustand beeinflußt werden, weil mit der Solvatation eine Orientierung der Lösungsmittelmoleküle und eine Behinderung ihrer Bewegungsfreiheit und folglich eine Entropieabnahme verbunden ist. So besitzen Reaktionen, bei denen ein polarer, aktivierter Komplex aus unpolaren oder weniger polaren Molekülen gebildet wird, negative $\Delta S^{\neq}$-Werte, da Ionen im allgemeinen stärker solvatisiert sind als neutrale Teilchen. Zum Beispiel findet man für die Bildung von Ammoniumsalzen aus Aminen und Alkylhalogeniden Aktivierungsentropien von -30 bis -50 cal/mol·grd [38]. $\Delta S^{\neq}$ ist dabei stark von der Polarität des Lösungsmittel abhängig. Bei der Solvolyse neutraler Verbindungen wird ebenfalls ein hochpolarer Übergangszustand aus weniger polaren Molekülen gebildet. Solche Reaktionen besitzen daher in nicht wäßrigen Medien und in nicht zu wasserreichen Lösungsmittelgemischen negative Aktivierungsentropien, gleichgültig, ob sie nach einem S_N-1- oder S_N-2-Mechanismus verlaufen [38].

Die Abhängigkeit der Geschwindigkeit von Reaktionen mit polarem Übergangszustand von der Polarität des Lösungsmittels [Beschleunigung mit steigener Lösungsmittelpolarität] erlaubt, sie von Umsetzungen mit cyclischem Übergangszustand, die ja ebenfalls negative $\Delta S^{\neq}$-Werte aufweisen, zu unterscheiden, da die Geschwindigkeit der letzteren nur wenig vom Reaktionsmedium beeinflußt wird.

Ein gutes Beispiel, in dem die negative Aktivierungsentropie einen cyclischen Übergangszustand vermuten ließ, ist die Zersetzung von Chloroformiaten in Lösung. So wurde anfangs für diese Reaktion ein 4-Zentren-S_N-1-Mechanismus angenommen [42]. Eingehende kinetische Untersuchungen zeigten jedoch eine starke Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten [und auch von $\Delta S^{\neq}$] vom Lösungsmittel. Der starke Lösungsmitteleffekt [Tabelle 8] ist nur mit einem ionischen Mechanismus vereinbar, der allgemein für diese Reaktion heute akzeptiert ist.

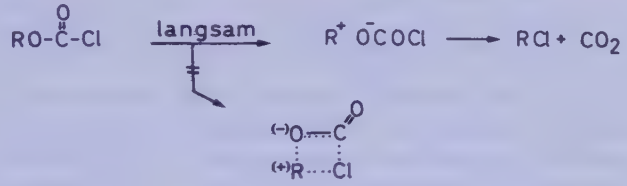


Tabelle 8: Lösungsmittelabhängigkeit der Zersetzung von Chloroformiaten am Beispiel von α-Methyl-allyl-chloroformiat [43].

Lösungsmittel	k_{rel} [75° C]	$\Delta H^{\neq}$ [kcal/mol]	$\Delta S^{\neq}$ [cal/mol·grd]
n-Decan	1	29	-4
n-Butylether	11.3	25	-13
Toluol	98.0	22	-15
Dioxan	971	22	-11
THF	1030	21	-15
Dichlormethan	1980	20	-17
Nitrobenzol	ca. 10000	-	-

Im Gegensatz hierzu wird für die Zersetzung von Chloroglyoxalaten in Lösung auf Grund der stark negativen Aktivierungsentropie und einer kaum vorhandenen Lösungsmittelabhängigkeit heute allgemein ein cyclischer Zersetzungsmechanismus formuliert [Tab. 9] [44]:

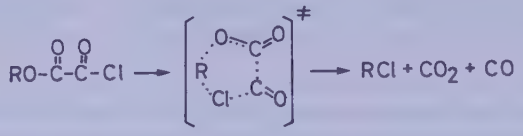
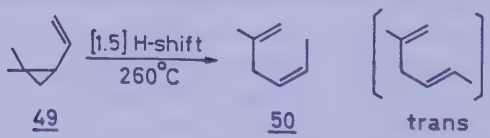


Tabelle 9: Lösungsmittelabhängigkeit der Zersetzung von Chloroglyoxalaten am Beispiel von α-Phenyl-chloroglyoxalat; T = 108.3° C

Lösungsmittel	k [sec^{-1}] x 10^{-5}	$\Delta H^{\neq}$ [kcal/mol]	$\Delta S^{\neq}$ [cal/mol·grd]
Tetralin	0.998	-	-
Diglym	2.34	-	-
Nitrobenzol	13.6	19.0 ± 1	-27 ± 2

In der Größe der Aktivierungsenthalpie $\Delta H^{\neq}$ machen sich viele Einflüsse bemerkbar, deshalb ist es kaum möglich, einen Gang wie bei der Aktivierungsentropie vorauszusagen. A. Tinkelenberg et al. [45a] fanden z.B., daß der Wert der Aktivierungsenthalpie u.a. davon abhängt, welche Konformation der aktivierte Komplex einnimmt und wie leicht diese erreicht wird. Zum ähnlichen Ergebnis kommen Frey und Solly [46]. So fanden sie bei der Thermolyse von 49 nur die Bildung des cis-Produktes 50.



Die Autoren erklären dies durch eine Bevorzugung der "chair"- gegenüber der "boat"-Konformation des Übergangszustandes. Die

"boat" trans

"chair" cis

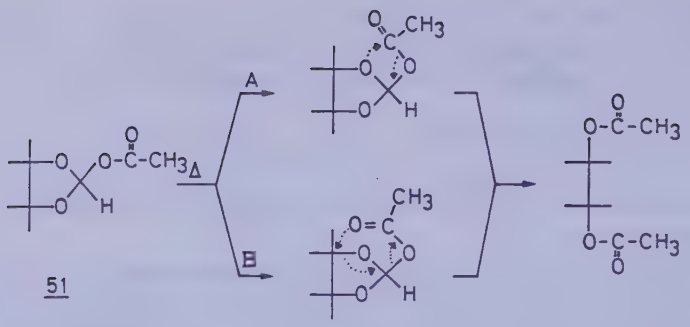
Energiedifferenz der Konformationen wird mit 4.5 kcal/mol angegeben.

Berücksichtigt man die vorhergehenden Erläuterungen, so erscheint ein ionischer Mechanismus der Acylorthoesterumlagerung als sehr unwahrscheinlich. Bei Annahme, daß sich ein "intimate-ion-pair" im Übergangszustand ausbildet, hätte eine größere Lösungsmittelabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten durch die veränderten Solvatationsbedingungen beobachtet werden müssen, ebenso wie eine Abhängigkeit bei Salzzusatz.

Die geringe Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten vom Lösungsmittel und die stark negative Aktivierungsentropie sprechen für einen cyclischen Übergangszustand der Acylorthoesterumlagerung. Die geringe Aktivierungsenthalpie läßt vermuten, daß der cyclische Übergangszustand vom Acylorthoester leicht ausgebildet werden kann.

An dieser Stelle erhebt sich die Frage, ob es sich bei der Acylorthoesterumlagerung um einen cyclischen, konzertierten Prozeß handelt, welcher über einen sechsgliedrigen Übergangszustand verläuft, der mehr oder weniger polarisiert ist oder um einen, in einem Übersichtsartikel postulierten, viergliedrigen Übergangszustand [47].

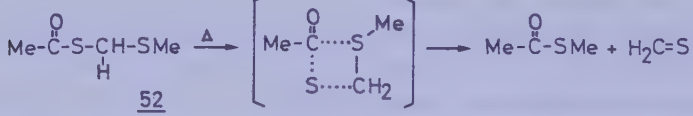
Taylor [47] postuliert für die Thermolyse der von Scheeren et al. [35c] synthetisierten Acylorthoester 51 einen über einen viergliedrigen, cyclischen Übergangszustand verlaufenden Mechanismus A, der allerdings nicht durch experimentelle Daten gestützt wird:



51

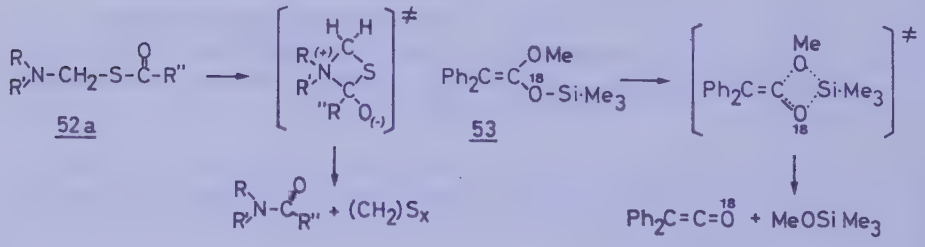
Ein sechsgliedriger Übergangszustand B, der zu einem entsprechenden Produkt führen würde, ist ebenso denkbar.

Anlaß zur Formulierung des viergliedrigen Übergangszustands waren vermutlich Untersuchungen von Louw et al. [48] zur β-Eliminierung aus S-Methoxymethylthioacetaten 52. Auf Grund der erhaltenen Produkte postulierten sie einen Vierzentren-Übergangszustand:



52

Viergliedrige Übergangszustände wurden in der Literatur z.B. weiter für die Thermolyse von α-Aminothiolester 52a [49], für Alkyl-trialkyl-silylacetale 53 [50] und für 3-Butyl-iso-thiocyanat [51] angegeben.

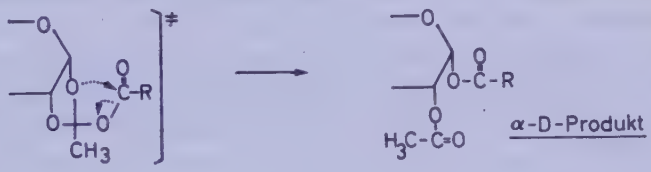


52a

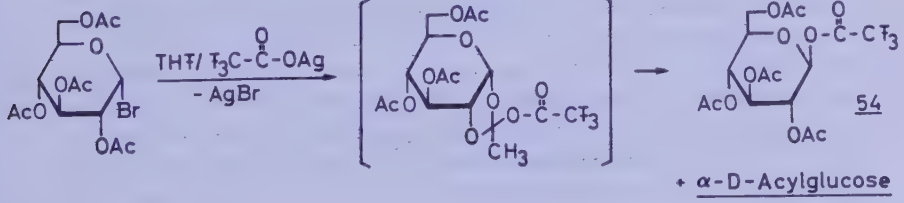
53

Hierbei muß angemerkt werden, daß durch Variation der Substituenten in 52a und 53 andere Produkte erhalten werden. Die Autoren nehmen für diese Fälle einen anderen Reaktionsmechanismus an.

Gegen den Verlauf der Acylorthoesterumlagerung an Kohlenhydraten über einen viergliedrigen Übergangszustand spricht, daß als Umlagerungsprodukt ausschließlich die β-D-Acylglucose erhalten wurde, während beim Reaktionsverlauf über einen Vierer-Cyclus nur die α-D-Acylglucose isoliert werden sollte:



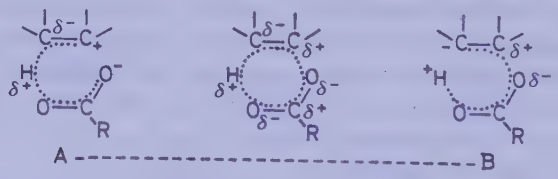
Überlegungen, daß durch Substitution des Restes R im Acylorthoester mit einem elektronenziehenden Substituenten [z.B. R = CF_3], die Nucleophilie des Carboxyl-Sauerstoffs herabgesetzt werden sollte - somit ein Angriff auf das anomere Kohlenstoffatom, d.h. Ausbildung eines sechsgliedrigen Übergangszustandes erschwert werden und dadurch die Acylorthoesterumlagerung über den von Taylor postulierten viergliedrigen Übergangszustand verlaufen könnte - führten zu folgendem Experiment:
α-D-Acetobromglucose wurde mit Silbertrifluoracetat in Tetrahydrofuran bei tiefen Temperaturen umgesetzt. Die Reaktion verlief unter Bildung eines Acylorthoesters, der wegen der erwarteten Labilität nicht isolierbar war. Aus den Folgeprodukten ließen sich aber Rückschlüsse auf seine Bildung ziehen. In Abhängigkeit von der Temperatur wurde als Hauptprodukt die β-D-Trifluoracetylglucose 54 erhalten.



Das α:β-Produktverhältnis ließ sich durch Temperaturerniedrigung von 1:3 bei -50° C auf 1:7 bei -100° C senken, d.h., bei tiefen Temperaturen wurde die Zersetzung des Acylorthoesters zurückgedrängt und es wurde bevorzugt die umgelagerte β-Acylglucose erhalten. Das Auftreten der β-D-Acylglucose als Hauptprodukt unter diesen Bedingungen zeigt, daß selbst im Falle der CF_3-Verbindung ein viergliedriger Übergangszustand der Acylorthoesterumlagerung ausgeschlossen werden kann.

Bemerkenswert ist, daß bei Isopropanolzusatz nur die beschriebenen Trifluoracetylglucosen, aber keine Isopropylglucoside oder Orthoester gebildet wurden. Der Grund hierfür dürfte die sofortige Bildung des sehr reaktiven Acylorthoesters sein, der schon bei diesen tiefen Temperaturen zur stabileren β-Acylglucose umlagerte und somit die Orthoesterbildung als Konkurrenzreaktion verhinderte.

Eine gewisse Analogie zu dieser Umlagerung ist in der Esterpyrolyse zu sehen, die eingehend untersucht wurde [45a,b]. Die Reaktionen verlaufen alle nach 1. Ordnung und besitzen kleine Aktivierungsenergien und negative -entropien. Auftretende Substituenteneffekte zeigen den polaren Charakter des aktivierten Komplexes. Nach heftigen Kontroversen über die Art des Übergangszustandes scheint in der Literatur Konsens zu herrschen, daß es sich hierbei um einen als "concerted heterolysis" bezeichneten Mechanismus handelt.

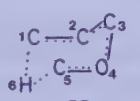


Je nach Substituenteneinflüssen liegt der Übergangszustand zwischen den Extremen A und B. Der gleiche Mechanismus wird für die Thermolyse von Hemiketalestern [52] und die β-Eliminierung aus Carbamaten [55] angenommen. In die Klasse der Retro-En-Reaktion gehören auch die Pyrolysen von β,γ-ungesättigten Alkoholen [53a] und von β-Hydroxyolefinen [53b], für die auch ein sechsgliedriger cyclischer Übergangszustand formuliert wird. Die

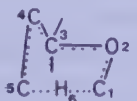
treibende Kraft dieser Reaktion ist die Verringerung der Ringspannung. Neuere Untersuchungen der nach 1. Ordnung verlaufenden Thermolyse von 3,6-Dihydro-2H-pyran [54] in der Gasphase, lassen als Mechanismus einen cyclischen konzertierten Prozeß, der über einen Übergangszustand mit polarem Charakter verläuft, als vernünftig erscheinen.

In diesem Zusammenhang muß auch eine sehr interessante Arbeit von Kwart et al. [56] zum Mechanismus der Thermolyse von offenkettigen Allylethern genannt werden. Es werden hier nicht nur kinetische und thermodynamische Daten der Reaktionen angegeben, die einen symmetrischen, pericyclischen Übergangszustand dieser Retro-En-Reaktion nahelegen, sondern auch Strukturvorschläge zur Konformation des Übergangszustandes gemacht.

Die von Viola [57] vorgeschlagene "chair-like"-Anordnung des Übergangszustandes 55 wird auf Grund beobachteter Isotopeneffekte ausgeschlossen und eine Art "Halbsessel"-Struktur 56 angegeben, in der der übertragene Wasserstoff coplanar mit den Koh-



55



56

lenstoffatomen angeordnet ist.

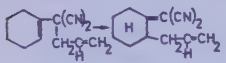
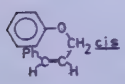
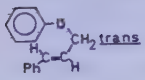
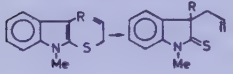
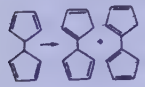
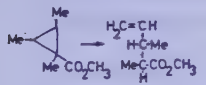
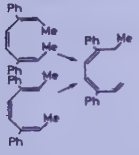
Zwei sehr gut untersuchte und wichtige Reaktionstypen, die nachgewiesenermaßen über cyclische Übergangszustände verlaufen, sollen noch kurz beschrieben werden:

1) die Claisen-Umlagerung [58]
Zu dieser Reaktion mit ihrer Vielzahl an Varianten sind sehr eingehende Untersuchungen gemacht worden, auf die umfassend einzugehen den Rahmen dieser Arbeit sprengen würden. Zusammengefaßt kann gesagt werden: die Thio-Claisen- [59], die ortho- [60]- und para- [61] Claisen- sowie die einfache Claisen-Umlagerung verlaufen 1. Ordnung und stereospezifisch [dies ist charakteristisch für konzertierte Prozesse], die Geschwindigkeitskonstanten zeigen nur geringe Lösungsmittelabhängigkeit.

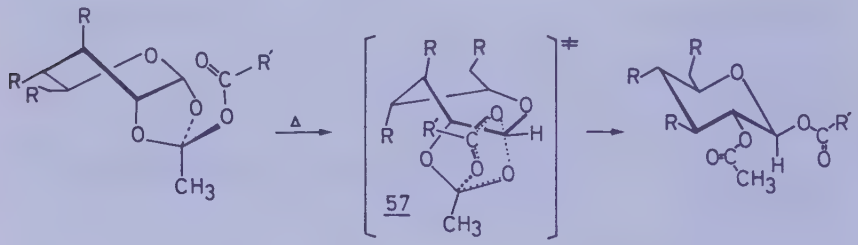
2) thermische Sigmatrope Umlagerung
Ein sehr anschaulicher Übersichtsartikel über diesen Reaktionstyp ist von C.W. Sprangler [62] erschienen, in dem der konzertierte Mechanismus der Reaktion diskutiert wird. Im Übergangszustand wird, wenn möglich, die "chair"-Konformation ausgebildet [s.a. Thermolyse von 49]. Die Aktivierungsenergie dieser Reaktion hängt stark von der wandernden Gruppe ab; weiterhin davon, ob es sich um einen z.B. [1.3]- oder [1.5]-shift handelt, wobei der [1.3]-shift mehr Energie erfordert.

In der nachfolgenden Tabelle 10 sind die Aktivierungsparameter einiger, im Vorangegangenem erwähnter Reaktionen, welche über einen sechsgliedrigen cyclischen Übergangszustand verlaufen, zusammengestellt.

Wie die Daten in Tabelle 10 zeigen, machen sich strukturelle Änderungen stark in der Änderung der Aktivierungsparameter bemerkbar. Beim Vergleich der in der Gasphase und in Lösung ermittelten Aktivierungsparameter muß berücksichtigt werden, daß generell die Werte für die Aktivierungsenthalpie und -entropie kleiner werden beim Übergang von der Gas- in die flüssige Phase, während der Mechanismus meist unverändert bleibt.

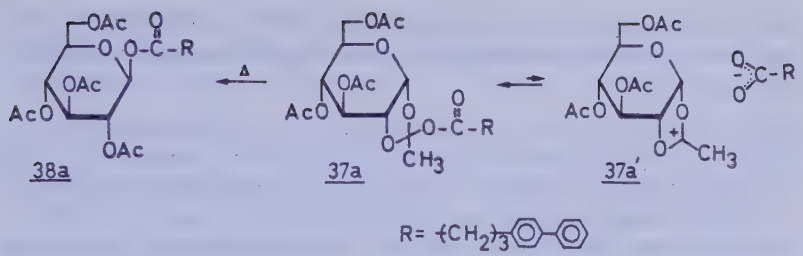
Tabelle 10	$\Delta H^{\neq}$ oder E_A [kcal/mol]	$\Delta S^{\neq}$ [cal/mol·grd]	Lit.
Esterpyrolyse	E_A = 34.6	-11 Gas	38
$HCOOC(CH_3)_3 \longrightarrow H_2C{=}C(CH_3)_2 + HCOOH$			
Pyrolyse	E_A = 26.2	-12 Lösung	38
			
Thermolyse von Allylethern	E_A = 25.7	-11.9 Decan	56
Vinyl-1-methallyl	E_A = 25.3	-11.3 Benzol	56
Claisen-Umlagerung	E_A = 29.1	-21.7 Diphenylether	58c
			
	E_A = 24.9	-27.6 Diphenylether	58c
Thio-Claisen-Umlagerung	E_A = 18.6	-19.4 Toluol	59a
			
[1.5]-H-shift im acyclischen Dien	$\Delta H^{\neq}$ = 31.5	-12 Gasphase	62
[1.5]-H-shift im cyclischen Dien	$\Delta H^{\neq}$ = 18.6	-16 Heptan	62
			
[1.5]-H-shift	$\Delta H^{\neq}$ = 25.2	-37 rein	63
			
[1.7]-H-shift	$\Delta H^{\neq}$ = 14.9	-25 $CDCl_3$	62
	$\Delta H^{\neq}$ = 18.5	-17.2 $CDCl_3$	62

Die für die Acylorthoester ermittelten Aktivierungsparameter und die Abhängigkeiten der Geschwindigkeitskonstante lassen sich mit Literaturdaten über konzertierte Reaktionsmechanismen, die über einen sechsgliedrigen, cyclischen Übergangszustand verlaufen, vereinbaren. Die Konformation des Übergangszustandes dürfte der "chair-like"-Anordnung 57 entsprechen, wie auch Betrachtungen am Modell nahelegen, da diese im Acylorthoester schon vorgebildet ist. Dies erklärt auch den niedrigen Wert der Aktivierungsenthalpie, deren Größe, wie allgemein in der Literatur angenommen, u.a. aussagt, wie leicht der aktivierte Komplex erreicht wird.



Inwieweit der cyclische Übergangszustand der Acylorthoesterumlagerung eine Polarisierung aufweist kann mit letzter Sicherheit nicht gesagt werden. Die geringe Lösungsmittelabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstante läßt jedoch, wenn überhaupt, nur auf eine geringe Polarisierung des cyclischen Übergangszustandes schließen. Mit diesem Ergebnis ist der intramolekulare Verlauf der Acylorthoesterumlagerung als gesichert anzusehen.

Hiermit stellte sich aber die Frage, inwieweit das Kreuzungsexperiment und die Produkte der Umlagerung in Gegenwart von Natriumacetat und in Essigsäureanhydrid mit diesem Mechanismus vereinbar sind. Frühere Untersuchungen von Wulff et al. [36b] zeigten, daß der Acylorthoester 37a im Gleichgewicht mit seinem Acyloxoniumion 37a' steht, wobei das Gleichgewicht überwiegend auf der Seite des Acylorthoesters liegt.



38a 37a 37a'

R= $-(CH_2)_3-$

Dies wird durch die Beobachtung unterstützt, daß Zusatz von Natriumacetat nur in untergeordnetem Maße zur Bildung des β-Acetylproduktes führte.

Unter Berücksichtigung, daß Acylorthoester mit ihren Acyloxoniumionen [z.B. 37a ⇄ 37a'] im Gleichgewicht stehen, können auch die Ergebnisse des Kreuzungsexperiments sowie der Umlagerung von 37b in Essigsäureanhydrid und in Gegenwart von Natriumacetat mit dem gefundenen intramolekularen Verlauf der Acylorthoesterumlagerung zur β-Acylglucose vereinbart werden.

Die Bildung der β-Acylglucosen 38a und 47b im Kreuzungsexperiment, die nur durch den Acylataustausch der Edukte 37b und 46a entstanden sein können, muß aus der ionischen Stufe der Acylorthoester heraus formuliert werden. Auf dieser Stufe dürfte der intermolekulare Acylationen-Austausch stattfinden, der zur Bildung der Acylorthoester 37a und 46b führt. Durch intramolekulare Umlagerung aus der nicht dissoziierten Form der neugebildeten Acylorthoester werden die "gekreuzten" β-Acylglucosen 38a und 47b erhalten [neben den "direkt" umgelagerten β-Acylglucosen 38b und 47a]. Ebenso kann durch Eingreifen des Acetatanions in das Acylorthoestergleichgewicht [37b ⇄ 37b'] ein Acylattransfer stattfinden [s. Umlagerung von 37b in Gegenwart von Natriumacetat in CH_3CN]. Wie der Vergleich mit der Umlagerung von 37b in Essigsäureanhydrid zeigt, verlief der Acylataustausch besser, wenn die Konkurrenzacylatkomponente [hier Acetat] in rein ionischer Form angeboten wurde.

Das formulierte Gleichgewicht der Acylorthoester, welches stark auf der Seite des nicht dissoziierten Acylorthoesters liegt und sowohl die spezifische Umlagerung zur β-Acylglucose als auch Acylataustauschreaktionen der Verbindungen erklärt, läßt z.B. auch

die Ergebnisse der β-Glucosidsynthesen [36b,d] besser verstehen, bei denen Acylorthoester als Edukte eingesetzt wurden [s. Einleitung].

Um Acylorthoester als Edukte zur 1,2-trans-Glycosidsynthese nutzen zu können, muß die speziell bei höheren Temperaturen bevorzugte intramolekulare Umlagerung zurückgedrängt werden. Dies ist, wie Untersuchungen von Lemieux et al. [37] zeigen, durch Fixierung der Acylatkomponente am nachbargruppenaktiven Substituenten [C-2] möglich [s. Acylorthoester 40 und 41]. Bei Glucosidsynthesen mit 40 und 41 als Edukte wurden als Reaktionsprodukte allerdings nur Orthoester mit dem zugesetzten Alkohol erhalten und nicht das gewünschte β-Glucosid.

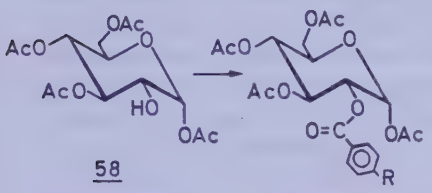
Eine weitere Möglichkeit, die intramolekulare Umlagerung zurückzudrängen, sollte durch Verschiebung des Gleichgewichtes [z.B. 37a ⇌ 37a'] zu Gunsten der ionischen Form [37a'] gegeben sein. Daß dem nachbargruppenaktiven Substituenten am C-2 der Pyranose hierbei eine entscheidende Rolle zukommt, ist offensichtlich. Der Rest dieses Substituenten beeinflußt bei zugesetztem Alkohol die Bildung des entsprechenden Orthoesters oder des 1,2-trans-Glycosids, wie die eingangs erwähnten Untersuchungen von Kunz et al. [23] zeigen.

Inwieweit der Austausch der in den bisherigen Untersuchungen vorliegenden Methylgruppe im Acylorthoester durch ein aromatisches System die oben erwähnten Faktoren beeinflußt, soll im Folgenden untersucht werden.

3. Untersuchungen zum Einfluß aromatischer, nachbargruppenaktiver Substituenten auf die Bildung und Eigenschaften von Acylorthoestern

Darstellung der 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-acyl-α-D-glucopyranosen:

Zur Einführung aromatischer, nachbargruppenaktiver Substituenten am C-2-Atom der Glucopyranose wurde 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose 58 [64] mit geeigneten Carbonsäuren oder Carbonsäurederivaten verestert:



58

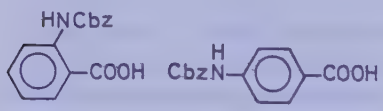
R = H 59
OCH$_3$ 60
N(CH$_3$)$_2$ 61
NH-CO-O-CH$_2$-⟨⟩ 62
NH-CO-CH$_3$ 63
NH-CO-CH$_2$Cl 64
NH-CO-CCl$_3$ 65

Die Synthese der Benzoesäure-Ester 59 und 60 erfolgte problemlos durch Umsetzung der Säurechloride mit 58 in Methylenchlorid in Gegenwart von Pyridin. Durch Einführung des p-Methoxysubstituenten in 60 wird die Elektronendichte im Aromaten, durch den +M-Effekt dieser Gruppe, im Vergleich zu 59 erhöht. Der aus dem Ester 60 gebildete Acylorthoester sollte dadurch eine größere Stabilität als jener besitzen, der aus dem Ester 59 erhalten wird. Ein Substituent, der die Elektronendichte im Aromaten herabsetzt, dürfte aus dem gleichen Grunde eine geringere Stabilität des gebildeten Acylorthoesters bedingen. Als Modellsubstanz hierzu sollte ein Ester einer aromatischen Aminocarbonsäure dargestellt werden. Die Aminofunktion selbst begünstigt zunächst die Acylorthoesterbildung durch den +M-Effekt. Durch Quaternisierung der Aminogruppe läßt sich jedoch der elektronische Effekt des Substituenten umkehren, so daß die Stabilität des Acylorthoesters herabgesetzt werden sollte.

Für diese Untersuchungen wurde der Ester 61 durch Umsetzung von 4-N,N-Dimethylaminobenzoesäurechlorid mit 58 nach der oben beschriebenen Methode synthetisiert; allerdings nur in 36 %iger Ausbeute. Andere Verfahren, wie z.B. die Umsetzung der Säure mit Oxalylchlorid/DMF in Acetonitril und anschließender Veresterung

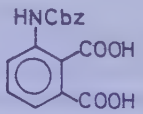
der gebildeten aktiven Spezies mit 58 [65], welche zur Synthese von 62 - 65 mit unterschiedlich guten Ergebnissen angewandt wurde, schlugen fehl. Der Ester 61 war sehr empfindlich gegenüber Feuchtigkeit und Säure. Es muß angenommen werden, daß der Stickstoff sehr leicht quaternisiert wurde und es dadurch zur Reaktivitätsumpolung kam. Dies wurde durch die Beobachtung gestützt, daß der Ester 61 erst durch chromatographische Reinigung an ammoniakalischem Kieselgel in größerer Menge isoliert werden konnte. Da im Fall des Esters 61 die Reaktivitätsumpolung zu leicht stattfinden konnte, wurden weitere aromatische Ester synthetisiert, deren Aminofunktion geschützt war. Die Schutzgruppe wurde so gewählt, daß sie auf der Stufe des Acylorthoesters abspaltbar war, um eine Reaktivitätsumpolung durch Quaternisierung zu ermöglichen. Hierzu eignete sich die durch Hydrolyse unter Bildung von Toluol und CO_2 abspaltbare N-Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe, deren Folgeprodukte den Acylorthoester nicht angreifen konnten.

Folgende aromatischen Aminocarbonsäuren wurden ins N-Benzyloxycarbonylgeschützte Derivat überführt und anschließend mit 58 verestert: Anthranilsäure 66a, p-Aminobenzoesäure 67a und 3-Aminophthalsäure 68a.

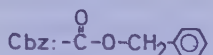


66

67



68



Anhand des Vergleichs von 66 und 67 sollte der Einfluß der Stellung des Aminosubstituenten am aromatischen Ring studiert werden, an 68 sollten aminosubstituierte aromatische Dicarbonsäuren im Vergleich zu den von Lemieux benutzten Dicarbonsäuren [37] untersucht werden.

Die Überführung der Carbonsäuren in das N-Benzyloxycarbonylderivat gelang mit unterschiedlich gutem Erfolg. Die schlechte Ausbeute an 68 [27 %] ist darauf zurückzuführen, daß das Produkt durch die zwei Carbonylgruppen eine relativ gute Wasserlöslichkeit besitzt, so daß die Isolierung aus dem Reaktionsmedium und die Abtrennung der Nebenprodukte große Schwierigkeiten be-

reitete. Die Veresterung der N-Cbz-geschützten Carbonsäuren mit 58 gelang nur mit 67 in brauchbarer Ausbeute.

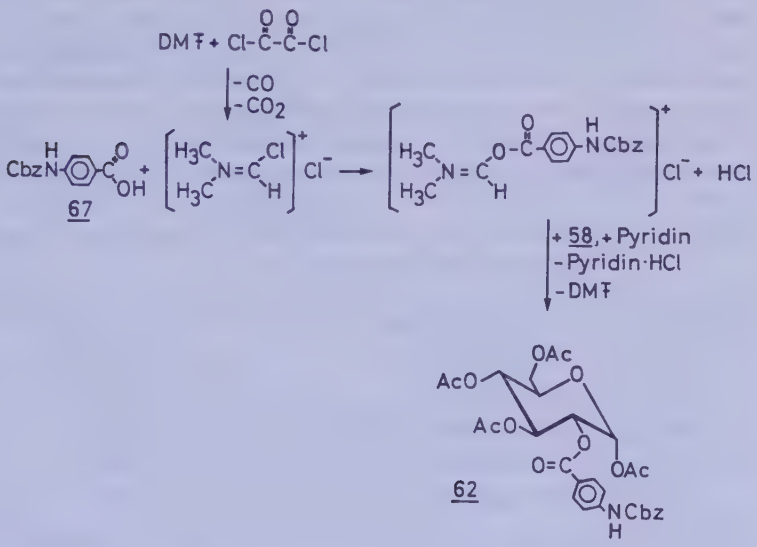
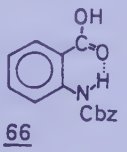


Abb. XI

Der Grund für die nicht optimale Ausbeute des Esters 62 muß in der Thermo- und Säurelabilität des Esters gesucht werden, die für aromatische Urethane aber nicht ungewöhnlich ist [66]. Das in Abb. XI dargestellte Oxalylchlorid-Verfahren für die Synthese von 62 aus 67 und 58 ergab bessere Ausbeuten als durch andere Methoden erzielt werden konnte.

Die Veresterung von 66 mit 58 gelang hingegen nach dem gleichen Verfahren nicht. Dies ist auf die unmittelbare Nachbarschaft und damit auf die sterische Hinderung durch die Cbz-geschützte Aminogruppe zurückzuführen. Weiterhin scheint die Carbonsäure durch Wasserstoffbrückenbildung zwischen dem Urethanproton und dem Sauerstoff der Carboxylgruppe desaktiviert zu werden.



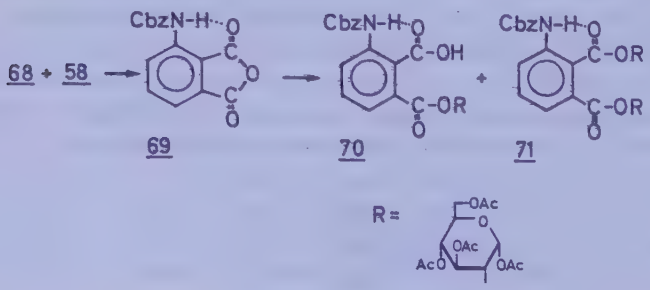
66

Das Resonanzsignal des Urethanprotons der Cbz-geschützten o-Aminobenzoesäure 66 war im Vergleich mit dem der entsprechenden p-Aminobenzoesäure 67 um ~1.9 ppm zu tieferem Feld im ^{1}H-NMR-Spektrum verschoben. Das Spektrum von 67 wurde zwar im Gegensatz zu 68 [Aceton] in Aceton/Chloroform 60:40 gemessen, doch kann der Tieffeldshift von ~1.9 ppm des Urethanprotons nicht allein durch die Änderung der Lösungsmittelpolarität erklärt werden. Ein Shift in dieser Größenordnung ist typisch für die Ausbildung von -N-H... Wasserstoffbrücken [67].

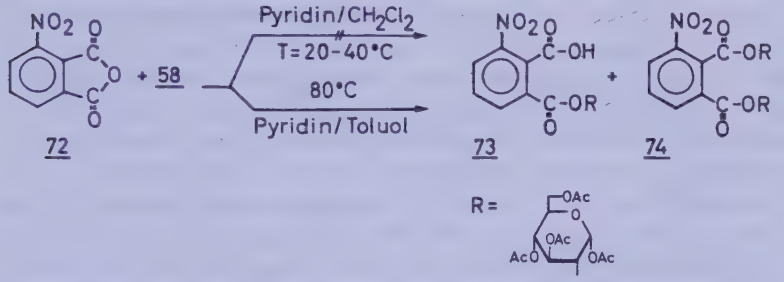
Tabelle 11: Chemische Verschiebungen der N-Cbz-geschützten aromatischen Aminocarbonsäuren

Verbindung	Lösungsmittel	δ N-H [ppm]
66	Aceton-d_6	10.86
67	Aceton-d_6/$CDCl_3$ 60:40	8.98
68	DMSO-d_6	9.3
69	DMSO-d_6	9.3

Die Veresterung von 68 mit 58 war äußerst problematisch. Die Hauptschwierigkeit stellte, unabhängig nach welchem Verfahren gearbeitet wurde [Oxalylchlorid-, Carbonyldiimidazol- [68] und DCC-Methode [69]], die Bildung des wenig reaktiven Anhydrids 69 dar. 69 konnte unter drastischeren Bedingungen weiter umgesetzt werden unter Bildung einer Produktpalette, die u.a. den Mono- 70 und den Diester 71 enthielt.



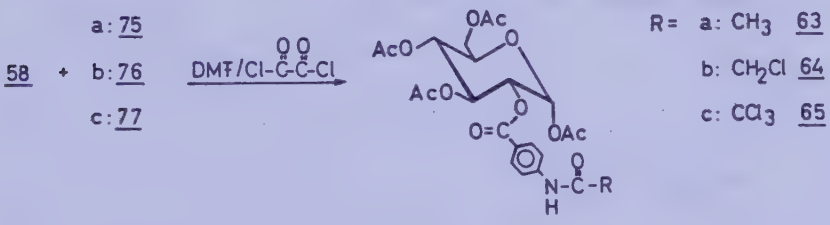
Da die Isolierung des in geringem Umfang gebildeten Monoesters 70 in genügend großer Menge aus dem Produktgemisch nicht möglich war, sollte versucht werden, 3-Nitrophthalsäureanhydrid 72 mit 58 zum Monoester umzusetzen und anschließend die Nitrogruppe zum Amin zu reduzieren.



Auch bei dieser Veresterung konnte nur ein Produktgemisch isoliert werden, welches u.a. den Monoester 73 und den Diester 74 enthielt. Auf Grund dieser Ergebnisse wurde von weiteren Umsetzungen mit 3-Stickstoff substituierten Phthalsäureestern abgesehen.

Um eingehender den Einfluß der Stickstoffschutzgruppe der p-Aminobenzoesäure auf die Ester- und Acylorthoesterbildung studieren zu können, wurden folgende, unterschiedlich geschützte p-Aminocarbonsäuren synthetisiert: 4-N-Acetylaminobenzoesäure 75, 4-N-Chloracetylaminobenzoesäure 76, 4-N-Trichloracetylaminobenzoesäure 77.

Bei der Veresterung mit 58 nach dem Oxalylchlorid-Verfahren machten sich die verschiedenen Reaktivitäten der unterschiedlich substituierten N-Acetyl-Schutzgruppen der p-Aminobenzoesäure kaum bemerkbar.

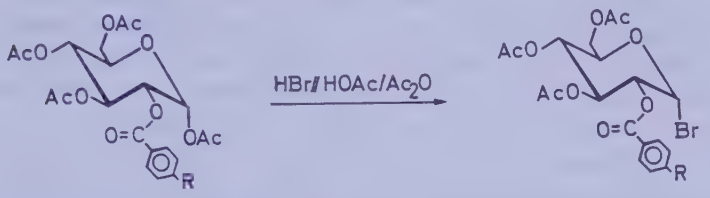


Der durch die Anzahl der Chloratome bedingte Elektronensog machte sich lediglich in einer unterschiedlich starken Entschirmung, d.h. Tieffeldshift des Amidprotons im ^{1}H-NMR-Spektrum bemerkbar. So wurde im Vergleich zu 63 das Resonanzsignal des Amidprotons von 64 um 0.1 ppm und das von 65 um 0.3 ppm zu tieferem Feld verschoben. Daß die unterschiedlichen Aminoschutzgruppen so gut wie keinen Einfluß auf die Reaktivität der Carboxylgruppe der Carbonsäure hatten, konnte auch aus den ^{13}C-NMR-Spektren der Ester [62, 63, 64, 65] abgeleitet werden. Würde der verschieden starke Elektronensog über das aromatische System an die paraständige Carboxylgruppe weitergeleitet werden, müßten die Resonanzsignale der Carboxylkohlenstoffatome bei deutlich unterschiedlichem Feld auftreten. Die Differenz betrug maximal 0.8 ppm und zeigte damit, daß die chemische Umgebung der interessierenden Carboxylkohlenstoffatome sehr ähnlich war [s.a. Tabelle 13]. Die variierenden Ausbeuten an 63 [43 %], 64 [37 %] und 65 [68 %] müssen folglich der unterschiedlichen Stabilität der Schutzgruppen zugeschrieben werden. Das stabilste Produkt war der Ester 65, der bei Raumtemperatur mehrere Monate lagerbar war. Analog dem Verhalten, das die Trichloracetylgruppe als Schutz für Alkoholfunktionen zeigt, wurde versucht, diese mit Ether/NH_3 [70] wieder abzuspalten. Während die Abspaltung der Trichloracetylschutzgruppe bei Alkoholen in kurzer Zeit mit sehr guten Ausbeuten verläuft, ließ sich 65 nach mehrtägiger Behandlung mit Ether/NH_3 ohne Veränderung wieder isolieren. Die Ester 63 und 64 zeigten eine erheblich geringere Stabilität, wobei die reaktivere Monochloracetylschutzgruppe schneller abgespalten wurde und es hierdurch bedingt zur Zersetzung kam.

Um die synthetisierten Ester 59 - 65 zur Acylorthoestersynthese nach Wulff et al. [36] nützen zu können, mußten sie in die entsprechenden Bromide überführt werden.

Darstellung der 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-acyl-α-D-glucopyranosyl-bromide

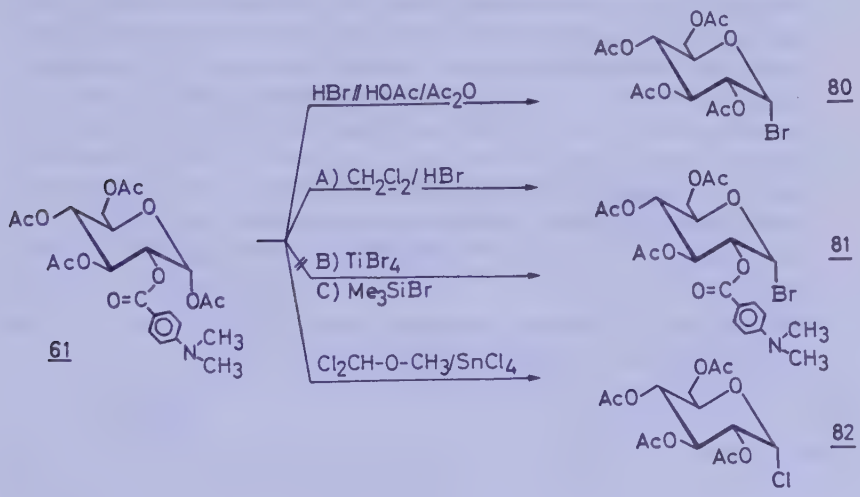
Die Ester 59 und 60 waren durch Behandlung mit HBr/Eisessig/-Essigsäureanhydrid mit sehr guten Ausbeuten in die Bromide 78 [91 %] und 79 [86 %] überführbar.



R = H 59
OCH3 60

R = H 78
OCH3 79

Durch dieses recht aggressive Verfahren wird grundsätzlich das stabilere Produkt erhalten, d.h. in der hier vorliegenden Gluco-Reihe das α-Produkt. Die Bromierung der stickstoffhaltigen Ester 61 - 65 stellte sich als zum Teil sehr problematisch heraus. Wurde 61 mit HBr//HOAc/Ac_2O umgesetzt, konnte als Produkt nur α-Acetobromglucose 80 isoliert werden.



61

80

81

82

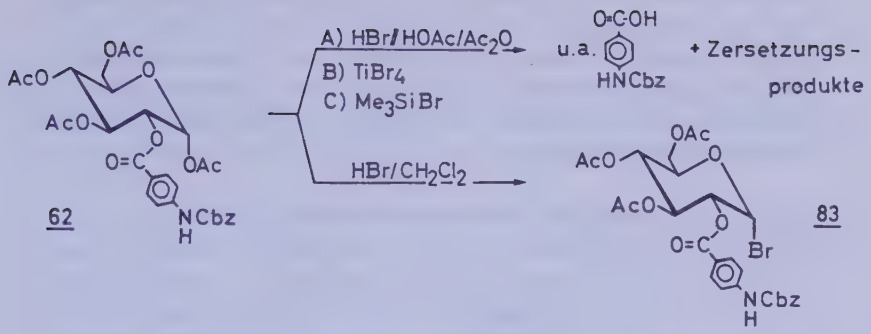
Ersatz des Lösungsmittels [HOAc/Ac_2O] durch Methylenchlorid führte zur ^{1}H-NMR-spektroskopisch nachweisbaren Bildung des gewünschten Bromides 81. Verlängerung der Reaktionszeit oder Erhöhung der Reaktionstemperatur führten zur verstärkten Abspaltung der Dimethylaminobenzoegruppierung, so daß die Isolierung des Bromides 81 in größerer Menge nicht möglich war.

Erklärt werden kann dieses Verhalten mit der Quaternisierung des Stickstoffs durch HBr. Der hierdurch hervorgerufene Elektronensog bedingt eine Schwächung der Esterbindung [wie auch bei der Darstellung des Esters 61 beobachtet wurde]. Dies führt zur leichten Abspaltbarkeit der Schutzgruppe, speziell bei höheren Temperaturen.

Inwieweit dieser Prozeß durch das Lösungsmittel oder der Nachbargruppenbeteiligung des Acetates am anomeren Kohlenstoffatom unterstützt wird, ist schwer zu beurteilen. Die Bildung der α-Acetochlorglucose 82 bei der Umsetzung von 61 mit Dichlormethylmethylether in Gegenwart von Zinntetrachlorid [71] spricht mehr für eine Nachbargruppenbeteiligung, d.h. Ausbildung eines Acetoxoniumions, welches durch das Halogen in die entsprechende, stabilere Halogenose überführt wird.

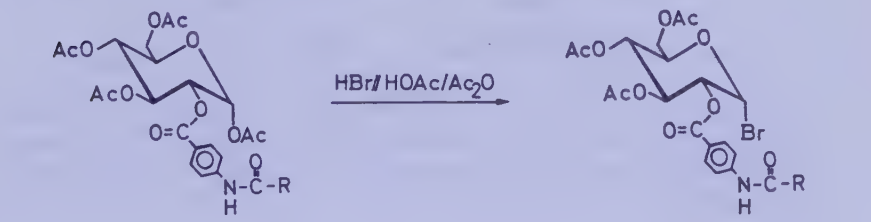
Weitere Versuche, das Bromid 81 durch Umsetzung mit Titantetrabromid [72] oder Trimethylbromsilan [73] zu synthetisieren, schlugen fehl. Der Grund für die nicht erfolgte Reaktion von 61 mit Titantetrabromid dürfte in der Koordination von Titantetrabromid am Stickstoff und der hierdurch bedingten Desaktivierung zu suchen sein. Die aufgestellte Hypothese wird durch Untersuchungen von Korytnyk und Milles [74] an acetylierten Aldopyranosen mit unterschiedlichen Substituenten am C-2 unterstützt. Als weiterer erschwerender Faktor muß die geringe Reaktivität der α-ständigen Acetylgruppe am anomeren Kohlenstoffatom angesehen werden.

Der N-Benzyloxycarbonyl geschützte Ester 62 zeigte ein, der Verbindung 61 sehr ähnliches Reaktionsverhalten.



Lediglich bei der Umsetzung von 62 mit HBr in Methylenchlorid konnte ^{1}H-NMR-spektroskopisch die Bildung des gewünschten Bromides 83 nachgewiesen werden. Eine Isolierung von 83 war ebenso wie bei 81 auf Grund des geringen Anteils der gebildeten Halogenose nicht möglich. Der Ester 62 zeichnete sich durch eine starke Tendenz aus, die Benzyloxycarbonyl-geschützte p-Aminobenzoesäure abzuspalten. Überraschend war hierbei, daß unter den Bromierungsbedingungen die Esterbindung rascher als die Urethanbindung gespalten wurde.

Die Bromide der Ester 63, 64 und 65 ließen sich durch Umsetzung mit HBr/HOAc/Ac_2O und sehr diffizieler Aufarbeitung in befriedigender Ausbeute darstellen. Wie bei der Darstellung der Ester machte sich auch hier die unterschiedliche Stabilität der Schutzgruppen in der Ausbeute bemerkbar.



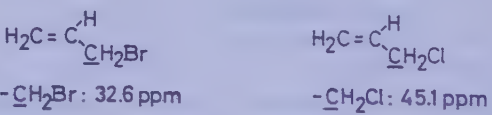
R = CH_3	63	R = CH_3	84 in 68%
CH_2Cl	64	CH_2Br	85 in 38%
CCl_3	65	CCl_3	86 in 84%

Bei der Umsetzung des Esters 64 mit HBr fand nicht nur die gewünschte Substitution der α-Acetylgruppe zum α-Bromid statt, sondern auch ein Austausch des Chloratoms in der Monochloracetylschutzgruppe gegen Brom. Dies machte sich in den unterschiedlichen chemischen Verschiebungen für die CH_2-X-Gruppe im ^1H- und ^{13}C-NMR-Spektrum bemerkbar.

Tabelle 12: Chemische Verschiebungen von 64 und 85 aufgenommen in $CDCl_3$, interner Standard: TMS

	64	δ [ppm]	85	δ [ppm]
^1H-NMR	$-C\underline{H}_2Cl$	4.18	$-C\underline{H}_2Br$	3.98
^{13}C-NRM	$-\underline{C}H_2Cl$	42.86	$-\underline{C}H_2Br$	29.21

Die Substitution des Chloratoms durch das weniger elektronegative Brom hatte zur Folge, daß die X-CH_2-Gruppe eine geringere Entschirmung und damit das entsprechende Resonanzsignal der Methylengruppe einen Hochfeldshift erfuhr. Dies ist besonders deutlich im ^{13}C-NMR-Spektrum der Verbindung 85 [Tabelle 12] zu sehen. Ein Vergleich mit in der Literatur vorliegenden ^{13}C-NMR-Daten für Cl/Br ausgetauschte Verbindungen [75] bestätigen die Hochfeldverschiebung des Resonanzsignals der Bromverbindung:

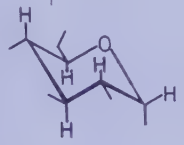


Folgende Glucosylbromide mit aromatischen, nachbargruppenaktiven Substituenten am C-2-Atom standen somit als Edukte zur Acylorthoestersynthese in ausreichender Menge zur Verfügung: 78, 79, 84, 85 und 86.

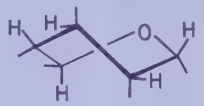
Spektroskopische Daten der neu synthetisierten Verbindungen:

Die wichtigsten ^{1}H- und ^{13}C-NMR-spektroskopischen Daten der neu synthetisierten Ester und Bromide sind in Tabelle 13 [Ester] und 14 [Bromide] zusammengefaßt. Der vollständige Datensatz ist im experimentellen Teil unter den jeweiligen Verbindungen angegeben.

Ein Vergleich der chemischen Verschiebungen in den ^{1}H-NMR-Spektren der Ester mit den entsprechenden Bromiden [Tabelle 13 und 14] zeigte die erwartete Tieffeldverschiebung der anomeren Protonen um ca. 0.25 ppm durch den Bromsubstituenten. Das Bromatom bewirkte auch einen schwachen Tieffeldshift der Protonen am C-2-Atom der Glucopyranose. Wie die großen Kopplungskonstanten [$J_{2,3}$, $J_{3,4}$, $J_{4,5}$] zeigen, lagen alle aufgelisteten Verbindungen in der $^{4}C_{1}$-Konformation vor.



$^{4}C_{1}$-Konformation



$B_{2,5}$-Konformation

Die Vergrößerung der Kopplungskonstante $J_{1,2}$ um 0.3 Hz beim Ersatz des Acetatrestes durch das Bromatom deutet auf eine Aufweitung des Winkels zwischen den beiden Protonen [H-1 und H-2] hin.

Die Acylorthoester lagen hingegen in der von Wichelhaus vorgeschlagenen $B_{2.5}$-Konformation vor. Lemieux et al. [37] schreiben einem ihrer Acylorthoester ebenfalls diese Konformation zu. Ein Vergleich der ^{13}C-NMR-Daten zeigte eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit denen von 37a und 37b, wodurch die von Wichelhaus vorgeschlagene Konformation weiter bestätigt werden konnte.

Beim Austausch der 1-O-Acetylgruppen durch Brom traten auch charakteristische Änderungen der chemischen Verschiebung an den Ring-C-Atomen auf. Bemerkenswert ist hierbei die Hochfeldverschiebung der anomeren Kohlenstoffatome um ca. 2 ppm. Diese ist in Übereinstimmung mit Beobachtungen, die Paulsen et al. [76] gemacht haben. Sie fanden, daß beim Austausch der Acetatgruppe gegen Brom am C-1-Atom in 2-Azido-gluco- und -galactopyranosen das anomere Kohlenstoffatom eine Hochfeldverschiebung um max.

Tabelle 13: Zusammenstellung der wichtigsten ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten der Ester 59 - 65

Ester	H-1	$J_{1,2}$	H-2	$J_{2,3}$	H-3	$J_{3,4}$	H-4	$J_{4,5}$	N-H	C-1	C-4	C-6	Zucker
59	6.51	3.8	5.29	10.2	5.68	9.6	5.21	9.6	-	88.94	67.77	61.47	164.88
60	6.47	3.6	5.18	9.6	5.67	9.6	5.2	9.6	-	89.07	67.81	61.5	164.6
61	6.41	3.6	5.17	10.2	5.62	9.3	5.15	9.9	-				
62**	6.5	3.6	-*		5.69	9.6	-*		9.1	89.18	67.93	61.71	164.9
63	6.51	3.6	5.28	9.6	5.71	9.6	5.25	9.6	8.33	89.06	67.74	61.51	164.7
64	6.49	3.6	5.25	9.6	5.68	9.6	5.22	9.6	8.43	89.0	67.74	61.49	164.26
65	6.5	3.7	5.27	9.9	5.7	9.6	5.18	9.6	8.66	88.95	67.71	61.49	164.08

Alle Spektren wurden in $CDCl_3$ aufgenommen; die chemischen Verschiebungen [δ] sind in ppm angegeben, interner Standard: Me_4Si; die Spektren sind zum größten Teil nach 1. Ordnung lösbar, die Kopplungskonstanten in Hz angegeben. Eine eindeutige Zuordnung der chemischen Verschiebungen für C-2, C-3 und C-5 ist nicht möglich.

* Die Resonanzsignale von H-2 und H-4 fallen so übereinander, daß eine eindeutige Zuordnung nicht möglich ist.

** Das ^{1}H-NMR dieser Verbindung wurde in $OC(CD_3)_2$ aufgenommen.

Tabelle 14: ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten der Bromide

Bromid	H-1	$J_{1,2}$	H-2	$J_{2,3}$	H-3	$J_{3,4}$	H-4	$J_{4,5}$	N-H
78	6.74	4.1	5.1	9.6	5.77	9.3	5.26	9.6	-
79	6.73	3.9	5.07	9.7	5.75	9.7	5.25	9.6	-
81	6.72	3.9	5.03	9.9	5.77	9.6	5.26	9.3	-
84	6.73	4.1	5.07	9.6	5.78	9.6	5.28	9.6	7.22
85	6.71	4.1	5.02	9.9	5.73	9.6	5.21	9.6	8.42
86	6.75	4.1	5.08	9.9	5.76	9.6	5.28	9.6	8.53

Bromid	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	Zucker	
78	86.77	70.99	70.17	66.97	72.31	60.94		164.83
79	86.96	70.69	70.13	66.86	72.19	60.90		164.54
85	86.64	71.02	70.18	66.96	72.27	60.96		164.18
86	86.62	71.05	70.19	66.92	72.27	60.97		163.99
80*	86.61	70.48	70.10	67.09	72.11	60.9		169

Alle Spektren wurden in $CDCl_3$ aufgenommen, interner Standard TMS; die chemischen Verschiebungen [δ] sind in ppm angegeben, die 1. Ordnung Kopplungskonstanten in Hz.

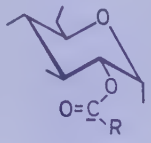
* Zu Vergleichszwecken sind die chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome der Acetobromglucose 80 angegeben.

2.2 ppm erfuhr, wenn die Substituenten α-ständig waren. Standen die Substituenten in der β-Position, erfolgte der erwartete Tieffeldshift beim Austausch des Acetatrestes gegen Brom. Eine Erklärung für dieses Phänomen ist bisher nicht möglich. Weiterhin war eine Tieffeldverschiebung der Resonanzsignale des C-5-, C-2- und C-3-Atoms der Glucopyranosylhalogenide zu beobachten. Die unerwartet große Verschiebung zu tieferem Feld für das C-5-Atom [~ 2.4 ppm] kann in Übereinstimmung mit Paulsen et al. [76] durch Übertragung des Bromeinflusses durch den Ringsauerstoff erklärt werden.

Eine vollständige, eindeutige Zuordnung der chemischen Verschiebungen der ^{13}C-NMR-Spektren konnte für die Ester nicht getroffen werden. Die chemischen Verschiebungen der Ring-C-Atome C-2, C-3 und C-5 lagen alle bei ungefähr 69.8 ppm. Hingegen gelang die eindeutige Zuordnung für die α-D-Glucosylbromide mit Hilfe der selektiven Doppelresonanz $^{13}C\{^1H\}$. Anhand dieser Methode konnte für das Bromid 78 den erhaltenen chemischen Verschiebungen die entsprechenden Kohlenstoffatome [bis auf die Acetylkohlenstoffatome] zugeordnet werden. Die Zuordnung der anderen Bromide erfolgte durch Vergleich mit den Daten von 78 und der Acetobromglucose 80, von der ebenfalls das selektiv entkoppelte off-resonance-Spektrum vorliegt.

Die chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome des Substituenten am C-2-Atom der Glucopyranose der Ester wurde durch Inkrementrechnung und Vergleich mit ähnlichen Strukturelementen, die in der Literatur beschrieben sind, bestimmt. Daß diese Zuordnungen weitgehend richtig sein dürften, zeigte die durch die selektiven Doppelresonanz-Experimente bestätigte Berechnung für das Bromid 78.

Ein Vergleich der chemischen Verschiebungen der Estercarboxylkohlenstoffatome am C-2-Atom der α-D-Glucopyranosen zeigt, daß die Einführung aromatischer Substituenten im Vergleich zum Methylrest einen Hochfeldshift bedingt.



R = CH_3 δ_C - 169 ppm

δ_C - 164 ppm

Weiterhin muß festgestellt werden, daß der para-ständige Substituent R' nur einen geringen Einfluß auf das Carboxylkohlenstoffatom ausübt. Die beobachtete Hochfeldverschiebung ist mit einer Erhöhung der Elektronendichte durch das aromatische System am Carboxylkohlenstoffatom vereinbar, unabhängig davon, ob in para-Stellung elektronenziehende oder -liefernde Substituenten vorhanden sind.

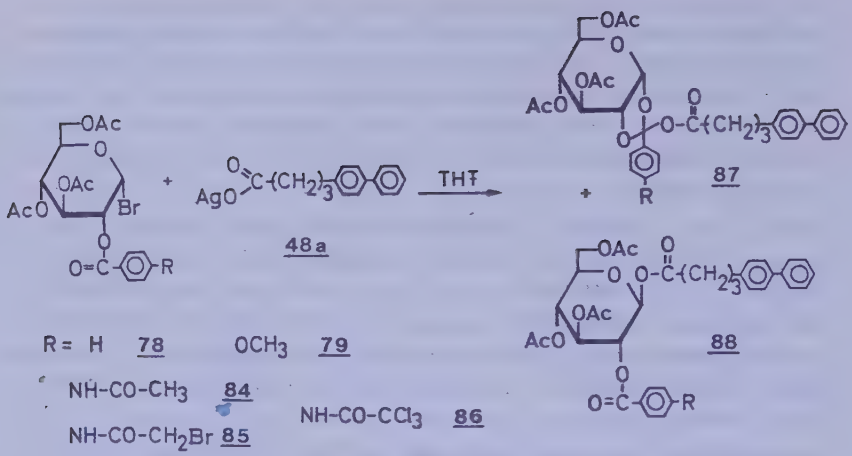
Voraussagen, inwieweit sich dieser einheitliche Trend auf das chemische Verhalten der Bromide auswirkt, sind recht schwierig. Wie der unerwartete Hochfeldshift der chemischen Verschiebung des anomeren Kohlenstoffatoms durch Überführung des 1-O-Acetates in das Bromid zeigt, kann nicht immer die beobachtete Veränderung der chemischen Verschiebung mit der Reaktivitätsänderung korreliert werden.

Eine Klärung, in welcher Richtung die Reaktivität des Carboxylkohlenstoffatoms durch Einführung der aromatischen Substituenten verändert wird, kann nur anhand von Experimenten erfolgen.

Acylorthoesterbildung an 2-O-Benzoyl-α-D-glucopyranosylbromiden mit unterschiedlichen Substituenten am aromatischen Ring

Als Bezugssubstanz für die folgenden Untersuchungen wurde das 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-benzoyl-α-D-glucopyranosylbromid 78 gewählt. Der Einfluß verschiedener, para-substituierter aromatischer Substituenten auf die Reaktivität dieser Systeme wurde relativ zu 78 bestimmt. Als Acyloxikomponente diente die 4-(4'-Biphenylyl)-buttersäure 48a und ihre Salze.

Erste Umsetzungen unter den zur Darstellung von 37a und 37b verwendeten Reaktionsbedingungen führten in nur sehr geringem Umfang zur Acylorthoesterbildung 87.



Durch Variation der Reaktionsbedingungen wurde versucht, die Umsetzung zu optimieren [s.a. Tabelle 23]. Bei Temperaturen zwischen 0 und 10° C konnte selbst nach vier Tagen keine Bildung des gewünschten Acylorthoesters beobachtet werden. Nach der Aufarbeitung wurde nur das Edukt unzersetzt isoliert.

Eine Beschleunigung der Reaktion konnte für alle Bromide durch Temperaturerhöhung erreicht werden. So bildete sich der gewünschte Acylorthoester 87 bei 20° C in größerer Menge. ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchungen der Umsetzungen zeigten, daß je nach Reaktionsdauer neben dem Acylorthoester entweder das noch nicht umgesetzte Bromid oder die schon umgelagerte β-D-Acylglucose 88 erhalten wurde. Alle eingesetzten Bromide zeigten ein sehr ähnliches Reaktionsverhalten; lediglich die Produktverteilung [Bromid/Acylorthoester oder Acylorthoester/β-D-Acylglucose] hing vom Rest R ab. Hierbei stellte sich das Bromid 78, mit dem nicht substituierten Aromaten in der Estergruppe am C-2-Atom der Glucopyranose, als das "reaktionsträgste" heraus, gefolgt von dem Bromid 79, dessen Aromat durch die Methoxygruppe substituiert war. Die acetylgeschützten Aminobenzoylgruppen erhöhten geringfügig die Reaktivität der Bromide 84 - 86 im Vergleich zu 78/79, wobei es offensichtlich keine Rolle spielte, ob es sich um eine

Acetyl- [84], Bromacetyl- [85] oder Trichloracetyl-Schutzgruppe [86] handelte. Es gelang in keinem Fall, nur den Acylorthoester 87 zu isolieren.

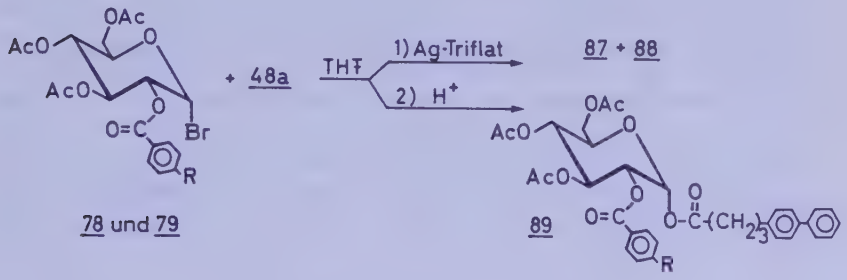
Um die Umlagerung von 87 → 88 möglichst gering zu halten, wurde bei den weiteren Versuchen die Reaktionszeit verkürzt [8 h]. Damit trotzdem das Bromid ausreichend umgesetzt werden konnte, wurde die Reaktionstemperatur auf 30° C erhöht; eine Temperatur, bei der die Acylorthoester 37a und 37b in nur sehr geringem Umfang umlagerten. Unter diesen Reaktionsbedingungen machte sich die unterschiedliche Reaktivität der Bromide etwas stärker bemerkbar. Während bei der Umsetzung des Bromids 78 neben dem Edukt die Bildung des Acylorthoesters 87 und der β-D-Acylglucose 88 ^{1}H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden konnte, wurden bei der Reaktion von 79 neben wenig Acylorthoester die β-D-Acylglucose und bei 84 ausschließlich die β-D-Acylglucose als Produkte identifiziert.

Reaktivitätsreihe der Bromide:

$$78 < 79 < 84 \simeq 85 \simeq 86$$

Wie diese Untersuchungen zeigen, war der Acylorthoester 87 analog der bewährten Darstellungsmethode nach Wulff [36] nicht rein isolierbar.

Als nächstes sollte versucht werden, die Umsetzung durch Zusatz von Katalysatoren zu beschleunigen. Die Reaktionen wurden unter den üblichen Bedingungen [48a, THF] in Gegenwart von 1) Silbertrifluormethansulfonat [Ag-Triflat] und 2) saurem Ionenaustauscher bei Raumtemperatur durchgeführt.



Durch Zusatz von Silbertrifluormethansulfonat in katalytischen Mengen wurde, wie erwartet, die Reaktion beschleunigt. Allerdings bildete sich die β-D-Acylglucose im gleichen Maße wie der Acylorthoester. Der Zusatz von molaren Mengen Silbertrifluormethansulfonat führte ausschließlich zur Zersetzung.

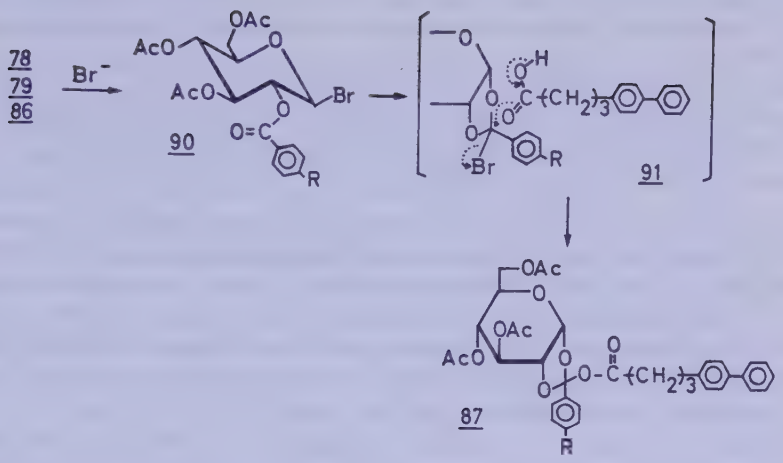
Wurde saurer Ionenaustauscher als Katalysator eingesetzt, konnte entweder neben nicht umgesetztem Edukt nur die α-D-Acylglucose 89 oder ausschließlich 89 nachgewiesen werden. Die Bildung der α-D-Glucose in Gegenwart von saurem Ionenaustauscher kann durch zwei mögliche Reaktionswege beschrieben werden:

1) die Reaktion verläuft unter Ausbildung eines unter diesen Bedingungen wenig stabilen Acylorthoesters, der sofort in die β-D-Glucose umlagert, welche durch Protonenkatalyse anomerisiert. Da Anomerisierungen Gleichgewichtsreaktionen sind, sollte nach diesem Mechanismus trotzdem ein gewisser Anteil an β-D-Glucose gebildet werden. Aus dem gleichem Grund ist ein S_N1-artiger Reaktionsverlauf ohne Nachbargruppenbeteiligung unwahrscheinlich.

2) die stereochemisch einheitliche Bildung der α-D-Glucose 89 legt eine Reaktion über den Acylorthoester, der unter sauren Bedingungen nach Winstein [32] zum cis-Produkt geöffnet wird, nahe.

Da auch die katalysierten Umsetzungen nicht zu den gewünschten Acylorthoestern führten, wurde ein anderer Weg zur Synthese der Acylorthoester erprobt.

Unter Bromid-Ionen-Katalyse [37,77] sollte versucht werden, das wenig reaktive α-Bromid zu anomerisieren. Das so erhaltene β-Bromid 90 sollte unter Nachbargruppenbeteiligung in die reaktive Spezies 91 überführt werden und durch nucleophilen Angriff der zugesetzten Carbonsäure 48a zum Acylorthoester 87 abreagieren.

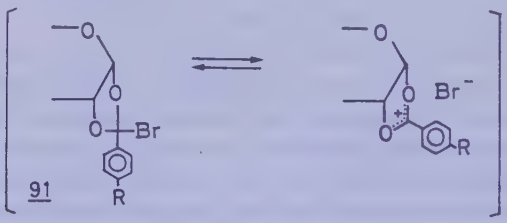


Die Umsetzungen wurden in Acetonitril mit Tetraethylammoniumbromid als Katalysator in Gegenwart von Molekularsieb bei 20° C durchgeführt und die Reaktionszeiten von 24 - 72 Stunden variiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels konnte durch Behandlung des Rückstandes mit eiskaltem Diethylether das Tetraethylammoniumbromid und nicht umgesetzte Carbonsäure 48a vollständig abgetrennt werden. ^{1}H-NMR-spektroskopische Analyse des durch Petroletherzusatz ausgefällten Produktes ergab, daß keine Reaktion stattgefunden hatte.

Lemieux et al. [77] hatten gefunden, daß Tetrabutylammoniumbromid für viele Anomerisierungsreaktionen ein wirksamerer Katalysator als Tetraethylammoniumbromid ist. Auf Grund dieser Beobachtungen sollte auch hier das Tetrabutylsalz eingesetzt werden. Die Umsetzungen wurden unter sonst gleichen Bedingungen wie oben durchgeführt. ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchungen der Produkte zeigten, daß auch mit Tetrabutylammoniumbromid als Katalysator keine Umsetzung zum Acylorthoester stattgefunden hatte. Es wurde wie bei der Katalyse durch das Tetraethylsalz das jeweilige Edukt isoliert.

Um das bei einer Umsetzung entstehende HBr, welches die Bildung von Nebenprodukten bewirken kann, effektiver als mit Molekularsieb abzufangen, sollten im Weiteren die Reaktionen in Gegenwart von Base durchgeführt werden. Als Base wurde 2,6-Lutidin, als Katalysator Tetraethylammoniumbromid gewählt. Die unter den üblichen Reaktionsbedingungen ausgeführte Umsetzung ergab laut ^{1}H-NMR-spektroskopischer Analyse neben dem Edukt eine weitere, nicht identifizierbare Komponente.

Eine andere Möglichkeit, den Acylorthoester doch noch zu synthetisieren, sollte durch Austausch der Carbonsäure 48a gegen das Natriumsalz der Carbonsäure gegeben sein. Da die postulierte aktive Spezies 91 in Acetonitril teilweise in ionischer Form vorliegen dürfte, war anzunehmen, daß der nucleophile Angriff des Carboxylatanions gegenüber dem der Carbonsäure auf 91 begünstigt sein sollte.



91

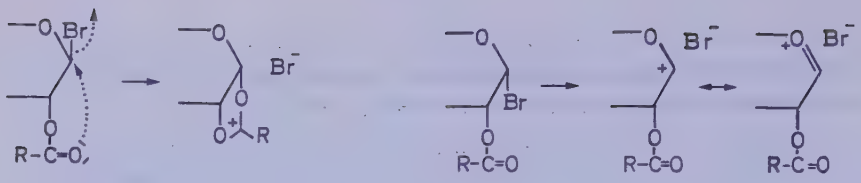
Analyse des Reaktionsproduktes ergab allerdings, daß keine Umsetzung stattgefunden hatte. Es wurde nur das Edukt isoliert.

Die Ergebnisse der Untersuchungen lassen sich unter der Annahme erklären, daß trotz gegebenenfalls erfolgter in-situ-Anomerisierung die aktive Spezies 91 nicht gebildet wurde. Allerdings muß die in-situ-Anomerisierung auch in Frage gestellt werden, da die zugesetzte Carboxykomponente mit dem reaktiven β-Bromid 90 unter Bildung einer α-D-Acylglucose reagieren sollte, welche aber in keinem Fall nachgewiesen werden konnte. Von einer Erhöhung der Reaktionstemperatur wurde abgesehen, da vorausgegangene Untersuchungen gezeigt hatten, daß durch Temperaturerhöhung auch die Acylorthoesterumlagerung beschleunigt wurde und somit die Acylorthoester-Synthese immer von der Bildung der β-D-Acylglucose begleitet war.

Die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen zum Einfluß aromatischer, nachbargruppenaktiver Substituenten auf die Acylorthoesterbildung lassen sich wie folgt zusammenfassen:

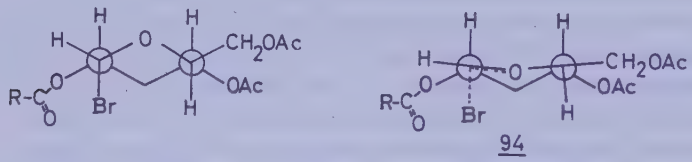
Der aromatische, nachbargruppenaktive Substituent am C-2 der Glucopyranose setzte im Vergleich mit dem O-Acetyl-geschützten α-D-Glucopyranosylbromid die Reaktivität der α-D-Halogenosen in Glucosidierungsreaktionen herab. Hierbei besaßen die untersuchten para-ständigen Substituenten des Aromaten [-H, $-OCH_3$, -NHAc, $-NHCOCH_2Br$, $-NHCOCCl_3$] einen relativ geringen Einfluß auf die Reaktivitätsänderung. Die geringere Reaktivität der Bromide hatte zur Folge, daß zur Darstellung der Acylorthoester durch Umsetzung der Bromide mit dem Silbersalz der 4-(4'-Biphenylyl)-buttersäure in Tetrahydrofuran drastischere Reaktionsbedingungen als zur Synthese von 37a nötig waren. Hierbei wurde in größerem Umfang die Umlagerung des gebildeten Acylorthoesters zur entsprechenden β-D-Acylglucose beobachtet. Ob die drastischen Reaktionsbedingungen zur verstärkten Acylorthoesterumlagerung führten oder eine erhöhte Reaktivität des gebildeten Acylorthoesters durch die aromatische Schutzgruppe hierfür verantwortlich war, läßt sich nicht eindeutig beurteilen. Untersuchungen an den reinen Acylorthoestern waren nicht möglich, da sie nicht durch Kristallisation aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt werden konnten. Andere Trennverfahren standen auf Grund der Eigenschaften von Acylorthoestern nicht zur Verfügung.

Eingehende Untersuchungen der Solvolyse und Anomerisierungsreaktionen an anomeren Glycosylderivaten mit nachbargruppenaktiven Substituenten zeigen, daß die unterschiedliche Reaktivität generell auf die Ausbildung verschiedener Zwischenstufen zurückgeführt werden muß. Während z.B. unter S_N1-Reaktionsbedingungen 1,2-trans-Halogenosen unter direkter Nachbargruppenbeteiligung über ein cyclisches Ion 92 reagieren, bildet sich aus 1,2-cis-Halogenosen zuerst ein "offenes Ion" 93, welches anschließend durch den nachbargruppenaktiven Substituenten unter Bildung des cyclischen Ions stabilisiert werden kann. Auf die direkte Nachbargruppenbeteiligung bei 1,2-trans-Glycosylderivaten wird ihre erhöhte Reaktivität zurückgeführt [78].



1.2 -trans 92 1.2 -cis 93

Zur optimalen Stabilisierung des Glycosylkations 93 ist eine Konformationsänderung notwendig. Es bildet sich ein Halbsessel 94 aus, in dem C-5, der Ringsauerstoff, C-1 und C-2 in einer Ebene liegen.



94

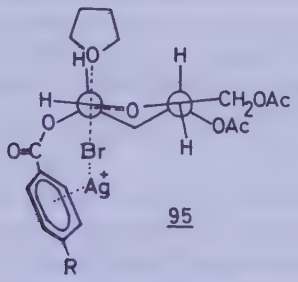
In dieser Konformation tritt eine verstärkte Wechselwirkung zwischen den Substituenten ein, die speziell bei voluminösen Schutzgruppen die Ausbildung des mesomeriestabilisierten, planaren Ions beeinträchtigen kann.

Eine herabgesetzte Reaktivität von 1,2-cis-Glycosylhalogenosen wird bei Substitution durch elektronenziehende Substituenten wie die Trichloracetyl- oder die p-Toluolsulfonsäuregruppe am C-2 der Pyranose beobachtet. Neben sterischen Effekten wird dies vor allem auf eine geringere Nachbargruppenaktivität zurückgeführt, die durch die verminderte Nucleophilie des Carboxylsauerstoffes auf Grund der elektronischen Gegebenheiten bedingt ist [78a,b].

Die Verringerung der Reaktivität der untersuchten Halogenosen, durch Herabsetzung der Nucleophilie des nachbargruppenaktiven Substituenten am C-2 des α-D-Glucopyranosylhalogenids, kann ausgeschlossen werden. Der Aromat sollte eher eine erhöhte Nachbargruppenaktivität bewirken.

Die Unterschiede in der Reaktivität im Vergleich zur α-D-Acetobromglucose dürften eher durch sterische Faktoren bedingt sein.

Die Bildung der reaktiven Spezies dieser heterogenen Reaktion dürfte durch Angriff des Silberions von der Seite des Bromatoms erfolgen. Die Dissoziation der α-C-1-Bindung sollte durch nucleophilen Angriff des Lösungsmittels Tetrahydrofuran auf das anomere Kohlenstoffatom unterstützt werden. Zur Ausbildung dieses S_N2-artigen Übergangszustandes muß die Halbsesselkonformation 95 angenommen werden.



95

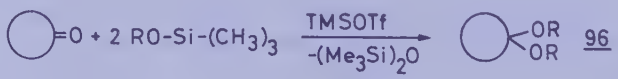
Untersuchungen am Modell zeigen, daß eine erhöhte Wechselwirkung des aromatischen Substituenten mit den restlichen Acetaten [im Vergleich zur Acetobromglucose] zu beobachten ist. Dies allein sollte aber nicht zur Erklärung der Reaktivitätsunterschiede der Halogenosen ausreichen. Betrachtungen des Übergangszustandes zeigen, daß das Silberion in der Reaktion dem nachbargruppenaktiven Substituenten am C-2-Atom räumlich sehr nahe kommt. Es ist denkbar, daß der aromatische Rest über das π-Elektronensystem mit dem Silberion in Wechselwirkung tritt und dadurch die Reaktivität des Silbers herabgesetzt wird. Die Beeinflussung der Reaktion durch Wechselwirkung des Aromaten mit dem Silber über den Raum und nicht durch direkte Nachbargruppenaktivität, würde auch den geringen Einfluß der para-ständigen Substituenten am Aromaten erklären.

Durch homogene Katalyse mit Silbertrifluormethansulfonat kann durch die veränderten Reaktionsbedingungen ein mesomeriestabilisiertes Benzyloxonium-Ion [31c,33a,b] schon bei Raumtemperatur gebildet werden, welches mit dem Anion der 4-(4'-Biphenylyl)-

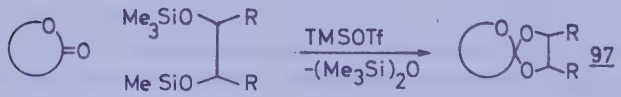
buttersäure zum Acylorthoester 87 reagiert. Die erhöhte Tendenz von 87 im Vergleich zu 37a, sich in die β-D-Acylglucose umzulagern, kann auf eine Destabilisierung des Acylorthoesters durch induktiven Effekt des aromatischen Restes zurückgeführt werden, da eine Stabilisierung durch Mesomerie des aromatischen Systems mit dem sp^3-hybridisierten Acylorthoesterkohlenstoff nicht möglich ist.

Wie diese Untersuchungen zeigen, erschwert die Einführung aromatischer, nachbargruppenaktiver Substituenten am C-2-Atom einerseits die Reaktion des Silbersalzes der 4-(4'-Biphenylyl)-buttersäure mit den 1,2-cis-α-D-Halogenosen in Tetrahydrofuran, andererseits wird die Reaktivität der gebildeten Acylorthoester durch die aromatischen, nachbargruppenaktiven Substituenten heraufgesetzt, wodurch die Isolierung der Acylorthoester erschwert wird.

Als Alternative wurde versucht, aus den kürzlich von Yoshimura et al. [80] beschriebenen Synthesen für Acetale und Orthoester, unter Umgehung der Bromide, eine neue Darstellungsmethode für Acylorthoester zu entwickeln. Die Autoren berichteten, daß cyclische Acetale 96 und cyclische spiro-Orthoester 97 in guten Ausbeuten durch Umsetzung von Aldehyden oder Ketonen mit Alkoxysilanen oder von Lactonen mit Di-O-trimethylsilylderivaten von vicinalen Diolen unter Trimethylsilyltrifluormethansulfonat [TMSOTf]-Katalysen dargestellt werden konnten.

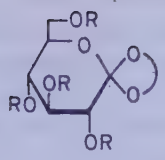


96



97

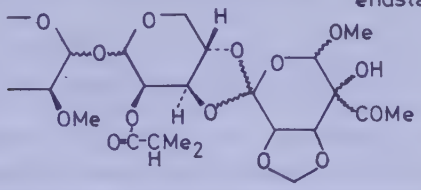
Die Anwendung dieser Reaktion auf unterschiedlich substituierte Zuckerlactone zur Darstellung von Glycopyranosylidenderivaten 98 ergab, daß zum Schutz der Hydroxylfunktion Benzylether am besten geeignet sind.



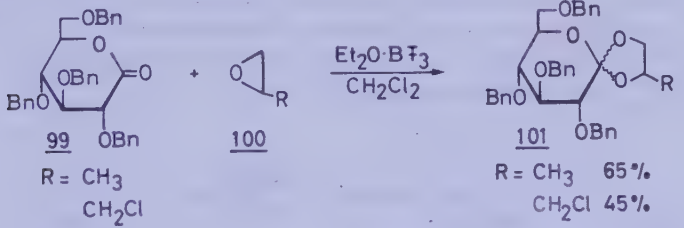
98

Diese Synthese wird heute zur Darstellung von Bausteinen des zur Familie der Oligosaccharid-Antibiotika gehörenden Flambamycins [81] genutzt, in denen die Kohlenhydrate über eine "Orthoesterverknüpfung" verbunden sind.

endständiger Baustein von Flambamycin

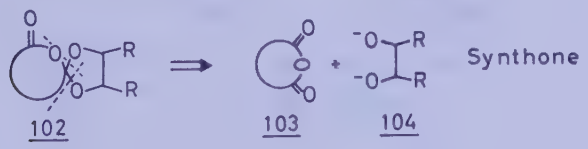


Eine weitere Möglichkeit, "orthoesterartig" verknüpfte Produkte 101 zu synthetisieren, ist durch Umsetzung von Lactonen 99 mit Epoxiden 100 unter BF_3-Etherat-Katalyse gegeben [80].



99 R = CH_3, CH_2Cl — 100 — 101 R = CH_3 65%, CH_2Cl 45%

Betrachtet man die Struktur des Produktes 97, so kann durch eine zusätzliche Carbonylfunktion gedanklich ein cyclischer Acylorthoester 102 gebildet werden.

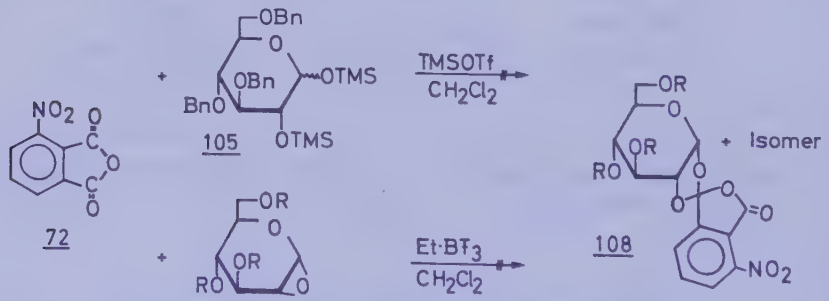


102 — 103 — 104 — Synthone

Die Zerlegung von 102 in mögliche Synthone ergibt ein Anhydrid 103 und ein vicinales Diol 104. Um zu Acylorthoestern mit aromatischen Substituenten in der Acylorthoesterstruktur zu gelangen, müßten folglich die Anhydride aromatischer Carbonsäuren mit 1,2-di-O-trimethylsilylierten Zuckerderivaten unter TMSOTf-Katalyse umgesetzt werden oder alternativ die Anhydride mit 1,2-Anhydro-Zuckerderivaten unter BF_3-Etherat-Katalyse.

In guten Ausbeuten sind z.B. das trimethylsilylierte cis- oder trans-Cyclohexandiol, ebenso wie 2,3-Di-O-trimethylsilyl-α-D-mannosid-Derivate als vicinale Diole mit dem perbenzylierten Lacton der Gluconsäure zur Glucosyliden-Verbindung umgesetzt worden. Dies zeigt, daß Zuckerdiole durchaus für diese Reaktion geeignet sind und daß sowohl cis- als auch trans-ständige, vicinale Hydroxylgruppen zur Umsetzung eingesetzt werden können.

Ausgehend von dieser Überlegung wurde auf die Anomerentrennung der als Diol gewählten 3,4,6-Tri-O-benzyl-di-O-trimethylsilyl-D-glucopyranose 105, die durch Trimethylsilylierung [Me_3SiCl// CH_2Cl_2/Pyridin] von 3,4,6-Tri-O-benzyl-D-glucopyranose leicht zugänglich ist, verzichtet. Als Anhydrid wurde 3-Nitrophthalsäureanhydrid 72, als Epoxide 1,2-Anhydro-3,4,6-tri-O-acetyl- 106 und 1,2-Anhydro-3,4,6-tri-O-benzyl-α-D-glucopyranose 107 eingesetzt. Die Reaktionen wurden analog den von Yoshimura et al. [80,82,89] beschriebenen ausgeführt.



R = CO-CH_3 106

CH_2-⬡ 107

Als Produkt der Reaktionen konnte in keinem Fall der Acylorthoester 108 oder sein Isomeres isoliert oder nachgewiesen werden. Die Umsetzung von 72 mit 105 unter TMSOTf-Katalyse führte lediglich zur teilweisen Abspaltung der Trimethylsilylschutzgruppen, während bei der BF_3-Etherat katalysierten Reaktion von 72 mit 106 ebenso wie bei der mit 107 nur Zersetzungsprodukte erhalten werden konnten.

Die ersten Ergebnisse dieses Reaktionstyps sind sehr wahrscheinlich auf die veränderten Reaktivitäten der Edukte [Anhydrid anstatt eines Lactons; Einbeziehung einer acetalischen Hydroxylfunktion in die vicinale Diolkomponente] zu erklären.

Durch weitergehende Untersuchungen, wie z.B. Variation der Schutzgruppe des Diols, Veränderung des Lösungsmittels, der Reaktionsbedingungen sowie der "Carboxyl"-Komponente, sollte es möglich sein, wenn auch gegebenenfalls eine Methode zur Acylorthoestersynthese nicht entwickelt werden kann, so doch auf diese Weise ein einfaches Verfahren zur Darstellung von cyclischen Orthoestern zu erhalten.

4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Reaktionsmechanismus der Acylorthoesterumlagerung aufgeklärt. Weiterhin wurde der Einfluß aromatischer, nachbargruppenaktiver Substituenten auf die Bildung und Eigenschaften der Acylorthoester untersucht.

Zur Aufklärung des Reaktionsmechanismusses wurden folgende Befunde erarbeitet:

- die Umlagerung der Acylorthoester vom Typ 37a und 37b ist 1. Ordnung.
- aus der Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten der Umlagerung von 37b in die β-Acylglucose 38b in Benzol wurden anhand der Eyring-Gleichung die Aktivierungsparameter der Reaktion $\Delta H^{\neq}$ = 72 kJ/mol und $\Delta S^{\neq}$ = -121 J/mol·grd bestimmt.
- die relativen Geschwindigkeitskonstanten der Umlagerung in verschiedenen Lösungsmitteln wurden bestimmt zu Benzol = 1, Acetonitril = 3,4 und Nitrobenzol = 4,2.
- eine Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten von Basen- oder Salzzusatz wurde nicht gefunden.

Anhand dieser Ergebnisse und des allgemein akzeptierten Wissensstandes über Acylorthoester kann eine intramolekulare Reaktion mit einem sechsgliedrigen cyclischen Übergangszustand als gesichert angesehen werden.

Ein Kreuzungsexperiment mit zwei unterschiedlich substituierten Acylorthoestern 37b und 46a führte zu vier β-Acylglucosen als Reaktionsprodukten. Zwei dieser Glucosen, 38b und 47a, wurden durch intramolekulare Umlagerung an 37b und 46a erhalten, die beiden Produkte 38a und 47b ebenfalls durch stereospezifische intramolekulare Umlagerung nach vorhergehendem Acylattransfer zwischen den Edukten 37b und 46a.

Durch Acylattransfer an Acylorthoestern können auch die Befunde erklärt werden, daß bei Umlagerungen von 37b in Essigsäureanhydrid oder in Gegenwart von Natriumacetat in Acetonitril neben dem erwarteten Produkt 38b auch und selektiv Penta-O-acetyl-β-D-glucopyranose gebildet wurde.

Diese Ergebnisse werden durch die Annahme erklärt, daß Acylorthoester [z.B. 37a] mit einer ionischen Spezies [37a'] im Gleichgewicht stehen. Während die stereospezifische Umlagerungsreaktion aus der kovalenten Form [37a] heraus erfolgt, ist ein Acylattransfer aus der ionischen Spezies [37'] möglich.

Die Untersuchungen über den Einfluß nachbargruppenaktiver Substituenten auf die Acylorthoester und ihre Umlagerungen wurden durch die Untersuchungen unterschiedlich substituierter aromatischer, nachbargruppenaktiver Substituenten am C-2-Atom der Glucopyranose ergänzt.

Die Ester 59, 60, 61, 62, 63, 64 und 65 mit verschiedenen Benzoesäurederivaten als Substituent am C-2-Atom wurden erstmals synthetisiert. Diese Verbindungen wurden in die Kohlenhydrathalogenosen 78, 79, 81, 83, 84, 85 und 86 überführt, wobei die unterschiedliche Reaktivität und Stabilität der Edukte eine entscheidende Rolle spielte. Die neu synthetisierten Verbindungen wurden ^{1}H- und ^{13}C-NMR-spektroskopisch untersucht, wobei durch selektive Doppelresonanz $^{13}C\{^{1}H\}$ die eindeutige Zuordnung der chemischen Verschiebungen der Glucosylhalogenide gelang.

Die Umsetzung der Halogenosen unter den üblichen Bedingungen der Acylorthoesterbildung führte zu keiner Reaktion. Bei Verwendung von Bromidionen zur Katalyse wurde das gleiche Ergebnis erhalten, während Katalyse mit Ionenaustauscher zur Bildung der α-D-Acylglucose führte. Lediglich bei erhöhter Temperatur und bei Katalyse mit Silbertrifluormethansulfonat konnte eine Acylorthoesterbildung beobachtet werden.

Der aromatische, nachbargruppenaktive Substituent am C-2 der Glucopyranose setzt die Reaktivität der Halogenosen zur Darstellung der Acylorthoester bei Umsetzung mit Silbersalzen von Carbonsäuren herab. Unterschiedliche para-ständige Substituenten am aromatischen System zeigten hierbei nur geringfügigen Einfluß auf die Reaktivität der Halogenosen. Wurden Acylorthoester gebildet, lagerten sich diese sehr schnell in β-Acylglucosen um, so daß die Reindarstellung der Acylorthoester nicht möglich war.

III. Experimenteller Teil

Alle Reaktion wurden dünnschichtchromatographisch auf mit Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien [Merck Kieselgel 60 F_{254}] verfolgt. Als Laufmittel wurden Toluol:Ethanol und Toluol:Aceton 10:1, 7:1 und 3:1 benutzt. Bei freien Säuren wurde dem Laufmittelgemisch Essigsäure zugesetzt. Detektion erfolgte durch UV-Absorption und/oder Anfärbung mit 2 %iger ethanolischer Naphthoresorcinlösung/2 N Schwefelsäure 1:1 oder ethanolischer Ninhydrinlösung und Wärmebehandlung.

Für präparative, säulenchromatographische Trennungen wurde Kieselgel 60 [70 - 230 mesh, Merck] oder Kieselgel 60 [feiner als 230 mesh, Merck] bei einem Druck von 1.5 bar verwendet. In den Laufmitteln schwerlösliche Produktgemische wurden entweder als Aufschlämmung [Ultraschall] oder auf Kieselgel aufgezogen in fester Form auf die Säule gegeben.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie erfolgte auf dem Gerät 1084 B von Hewlett-Packard.

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 510 oder einem Mikroskopheiztisch nach Kofler-Weygand bestimmt und sind unkorrigiert.

Optische Drehungen wurden mit einem Polarimeter Perkin-Elmer 243 in einer 1 dm Küvette [thermostatisiert] bei 589 nm (Na-D-Linie) gemessen.

Die Aufnahme von ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren erfolgte mit einem Varian EM 390 bzw. Varian XL 100 [25.2 MHz] mit TMS als internem Standard. ^{13}C-NMR-Spektren wurden ^{1}H-Breitband entkoppelt, off-Resonanz-Spektren sowie selektive Entkopplung durch Einstrahlung im ^{1}H-Bereich.

III.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften

Darstellung der 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-acyl-α-D-glucopyranosen

Allgemeine Arbeitsvorschrift A

15 mmol Säurechlorid werden in 50 ml trockenem CH_2Cl_2 vorgelegt. Dazu werden 10 mmol 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose **58** [64] in 10 ml trockenem Pyridin bei Raumtemperatur langsam zugetropft. Der Reaktionsansatz wird auf 40° C erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion wird mehrmals mit Toluol im Vakuum eingeengt, mit CH_2Cl_2 aufgenommen und die organische Phase mit Eiswasser, zweimal mit $NaHSO_4$ und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit $MgSO_4$ wird die organische Phase mit ca. 5 g Kieselgel 60 gerührt, filtriert und wiederum eingeengt. Reindarstellung der Ester erfolgt durch Kristallisation oder Säulenchromatographie.

Allgemeine Arbeitsvorschrift B [65]

Zu einer auf -20° C abgekühlten Mischung aus 2.5 ml wasserfreiem DMF und 6 ml wasserfreiem Acetonitril werden unter Stickstoff 0.9 ml Oxalylchlorid [10 mmol] in 1 ml wasserfreiem Acetonitril getropft und 30 min bei -20° C gerührt. Anschließend werden unter inerten Bedingungen 10 mmol der zu veresternden Säure zugegeben und weitere 30 min bei -20° C gerührt. Hierzu werden langsam 9 mmol 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose in 2.5 ml wasserfreiem Pyridin getropft und die Reaktionslösung gegebenenfalls etwas mit wasserfreiem Acetonitril verdünnt. Man läßt den Reaktionsansatz auf Raumtemperatur erwärmen. Nach Beendigung der Reaktion [24 - 48h] wird der Ansatz in 150 ml 10 %iger $NaHCO_3$-Lösung gegossen und die wäßrige Phase dreimal mit je 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, 30 min mit ca. 5 g Kieselgel gerührt, filtriert und mehrmals mit Toluol im Vakuum eingeengt. Reinigung der Ester erfolgt durch Kristallisation oder Säulenchromatographie.

Darstellung der 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-acyl-α-D-glucopyranosyl-bromide

Allgemeine Arbeitsvorschrift C

15 mmol des zu bromierenden 1-Acetylzuckers werden unter Eiskühlung mit 80 ml HBr/Essigsäure/Essigsäureanhydrid versetzt. [Essigsäure/Essigsäureanhydrid (10 %), 15 Gewichtsprozent HBr]. Anschließend läßt man den Reaktionsansatz auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Beschleunigung der Reaktion kann auf 30° C erwärmt werden. Nach Beendigung der Reaktion wird mehrmals mit Toluol im Vakuum eingeengt und mit CH_2Cl_2 aufgenommen. Die organische Phase wird auf Eiswasser gegossen, zweimal mit eiskalter $NaHCO_3$-Lösung und dreimal mit eiskaltem Wasser gewaschen; getrocknet und über eine kurze Kieselgelsäule [Kieselgel mit NH_3 belegt; 100 g Kieselgel 60 [70 - 230 mesh, Merck] werden mit 10 ml konz. Ammoniak zwei Stunden geschüttelt und anschließend zwei Stunden bei 140° C getrocknet] filtriert. Die erhaltenen Bromide können generell aus dem nach dem Einengen anfallenden Öl kristallisiert werden.

Darstellung der N-Benzyloxycarbonyl geschützten aromatischen Aminocarbonsäure

Allgemeine Arbeitsvorschrift D

10 mmol der zu derivatisierenden Säure werden in 50 ml Wasser gelöst und mit 20 mmol NaOH in 30 ml Wasser alkalisiert. Anschließend werden 15 mmol Chlorameisensäurebenzylester [50 %ige Lösung in Toluol] zugetropft, der Reaktionsansatz eine Stunde bei Raumtemperatur heftig gerührt und danach bis zur Beendigung der Reaktion geschüttelt. Zur Entfernung des nicht umgesetzten Chlorameisensäurebenzylesters wird zweimal mit Ether extrahiert und anschließend die wäßrige Phase mit Acetylchlorid auf pH = 2 angesäuert. Die anfallende Suspension wird mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Phase mit ca. 5 g Kieselgel 15 min gerührt, filtriert und eingeengt. Reinigung der derivatisierten Säure erfolgte durch Umkristallisation.

III.2. Untersuchungen zum Mechanismus der Acylorthoesterumlagerung

Darstellung der Edukte:

Die für die Untersuchungen benötigten Acylorthoester 37a und 37b werden unter Zusatz von gepulvertem Molekularsieb 4 Å nach bekannten Verfahren [36c] dargestellt.
Hierbei kann das 4-Methoxybiphenyl, welches zur Darstellung des Acylorthoesters 37b benötigt wird, durch Veränderung der Reaktionsbedingungen in wesentlich besseren Ausbeuten erhalten werden.

4-Methoxybiphenyl

Zu 90 g [0.529 mol] feingemörsertem Biphenylol-4 werden 265 ml einer 10 %igen [0.662 mol] wäßrigen NaOH-Lösung gegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 101 ml [1.06 mol] Dimethylsulfat zugetropft, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches 70° C nicht übersteigen sollte. Das zähe Gemisch wird eine Stunde kräftig bei 70° C gerührt. Danach wird durch Zugabe von 10 %iger NaOH alkalisiert und ein weiteres Mal 50.2 ml [0.529 mol] Dimethylsulfat hinzugetropft, wobei die Temperatur 90° C nicht übersteigen darf. Nach 45 min Rühren bei 85° C wird auf 70° C abgekühlt und die Prozedur wiederholt. Zur Zersetzung des überschüssigen Dimethylsulfats wird mit NaOH versetzt und anschließend eine Stunde auf 90° C erhitzt. Das ausgefallene Produkt wird gründlich mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.
Ausbeute: 89.6 g (91.9 % d.Th.)
Schmp.: 88-89° C [Lit. [36c] 88-89°C]

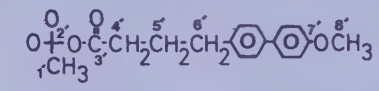
III.2.1. ^{13}C-NMR-Daten

Die für den Acylorthoester 37b und dessen Umlagerungsprodukt 38b erstmals aufgenommenen ^{13}C-NMR-Daten sind im Folgenden aufgelistet.

3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-[1-(4-(4'-methoxy-4"-biphenyl)butyryl-oxy)ethyliden]-α-D-glucopyranose 37b

^{13}C-NMR [25.2 MHz, $CDCl_3$] *)
1-C δ = 97.89 d, 2-C 73.75 d, 3-C 69.53 d; 4-C, 5-C: 67.23 d **), 67.84 d **), 6-C 63.07 t, $\underline{C}H_3CO$ 20.65 q (3C), $CH_3\underline{C}O$: 168.76 s, 169.30 s, 170.32 s.

Acylorthoesterstruktur:

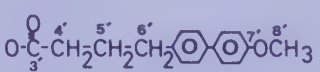


1'-C 22.59 q, 2'-C 121.45 s, 3'-C 170.84 s, 4'-C 34.08 t **), 5'-C 26.08 t, 6'-C 34.46 t **), 7'-C 158.80 s, 8'-C 55.16 q, Aromaten: 114.03 d (2C), 126.52 d (2C), 127.74 d (2C), 128.68 d (2C), 133.29 s, 138.45 s, 139.37 s

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-O-[4-(4'-methoxy-4"-biphenylyl)-butyryl]-β-D-glucopyranose 38b

^{13}C-NMR [25.2 MHz, $CDCl_3$] *)
1-C δ = 91.56 d, 2-C 70.22 d; C-3, C-5: 72.65 d **), 72.74 d **), 4-C 67.76 d, 6-C 61.40 t, $\underline{C}H_3CO$: 20.49 q (3C), 20.63 q, $CH_3\underline{C}O$: 168.92 s, 169.1 s, 169.79 s, 170.28 s.

Substituent am 1-C:



3'-C 171.22 s, 4'-C 33.26 t, 5'-C 26.07 t, 6'-C 34.37 t, 7'-C 158.84 s, 8'-C 55.2 q, Aromaten 114.05 d (2C), 126.60 d (2C), 127.78 d (2C), 128.64 d (2C), 133.33 s, 138.57 s, 139.18 s.

---

* Zuordnung erfolgte nach Vergleich mit in der Literatur [37] beschriebenen analogen Strukturen

** es konnte keine eindeutige Zuordnung getroffen werden

III.2.2. Ermittlung der Geschwindigkeitskonstanten

Arbeitstechnik

Die für die ^{1}H-NMR-spektroskopischen Messungen I - XX benötigten Acylorthoester werden unter Argon abgewogen und unter Stickstoff in dem jeweils benötigten über Molekularsieb getrockneten, deuterierten Lösungsmittel gelöst und mit der angegebenen Menge Tetramethylsilan versetzt. Die ^{1}H-NMR-spektroskopischen Messungen werden in abgeschmolzenen NMR-Röhrchen bei der jeweils angegebenen Temperatur in der thermostatisierten NMR-Meßzelle durchgeführt. Zur Bestimmung der Konzentrationsabnahme an Acylorthoester während der Reaktion wird die Integration der Resonanzsignale der Protonen am anomeren Kohlenstoff des Acylorthoesters und der entsprechenden β-Acylglucose in Relation zur Integration des Resonanzsignals des Protons am C-2 des Acylorthoesters herangezogen. Dies ist möglich, da die chemische Verschiebung der anomeren Protonen sehr ähnlich ist und damit das Integral in der Summe einem Proton entspricht, während die chemischen Verschiebungen der Protonen am C-2 [des Acylorthoesters und der β-Acylglucose] stark differieren und somit das Integral des zum Acylorthoester gehörenden Protons die Menge noch vorhandenen Acylorthoesters wiedergibt.

Die Spektren werden in dem interessierenden Bereich auf 2 ppm gedehnt und jedes Integral fünfmal aufgenommen, um Auswertungsfehler durch Bildung des Mittelwertes möglichst gering zu halten.

III. 2.3. Tabellen und Diagramme

Tabelle 15: Zusammenfassung der Meßergebnisse [Messungen I - IV gelten für 37a, Messungen V - XX gelten für 37b]

Messung	Einwaage [mg]	Lösungsmittel [ml]	TMS [µl]	T [°C]	k [sec^{-1}]	Korrelations-koeffizient	$t_{1/2}$ [min]
I	28.5	Benzol 0.5	20	54.5	3.5×10^{-5}	0.86	330.1
II	47	Benzol 0.5	20	54.5	3.5×10^{-5}	0.87	
III	57.5	Benzol 0.5	20	54.5	3.8×10^{-5}	0.97	304.0
IV	65.8	Benzol 0.5	20	54.5	3.8×10^{-5}	0.98	
V	35.2	Benzol 0.5	20	54.5	5.1×10^{-5}	0.98	226.5
VI	43.8	Benzol 0.5	10	54.5	5×10^{-5}	0.90	231.0
VII	57.9	Benzol 0.5	10	54.5	5.1×10^{-5}	0.78	226.5
VIII	79.3	Benzol 0.5	10	54.5	4.9×10^{-5}	0.99	235.8
IX	58.5	Benzol 0.25 $CDCl_3$ 0.25	30	54.5	6.6×10^{-5}	0.93	175.0
X	68.8	Acetonitril 0.5	50	54.5	1.68×10^{-4}	0.99	68
XI	70.3	Nitrobenzol 0.5	30	54.5	2.1×10^{-4}	0.99	55.0

XII	66.9	Benzol 0.5	40	54.5	5.1×10^{-5}	0.995	226.5
	+ 9.2 % 1.8-Bis(dimethylamino)-naphthalin **)						
XIII	62.5	Benzol 0.5	35	54.5	4.4×10^{-5}	0.98	262.6
	+ 20.6 % 2,6-Lutidin ***)						
XIV	69.5	Acetonitril 0.5	50	54.5	1.6×10^{-4}	0.99	72.2
	+ 7.8 mg NaAc						
XV	310.7	Benzol 3.5	140	32	4.04×10^{-6}	0.97	2859.5
XVI *)				43.5	1.67×10^{-5}	0.96	691.8
XVII	61.5	Benzol 0.5	30	55	4.97×10^{-5}	0.99	232.4
XVIII *)				66	6.8×10^{-5}	0.99	169.9
XIX *)				78	1.65×10^{-4}	0.99	70.0
XX *)				90	4.5×10^{-4}	0.98	25.8

* für die Messungen wurden je 0.5 ml der unter XV beschriebenen Lösung verwand

** 10 µl einer Lösung aus 21.9 mg [0.1022 mmol) in 100 µl Benzol werden der Messung XII zugesetzt

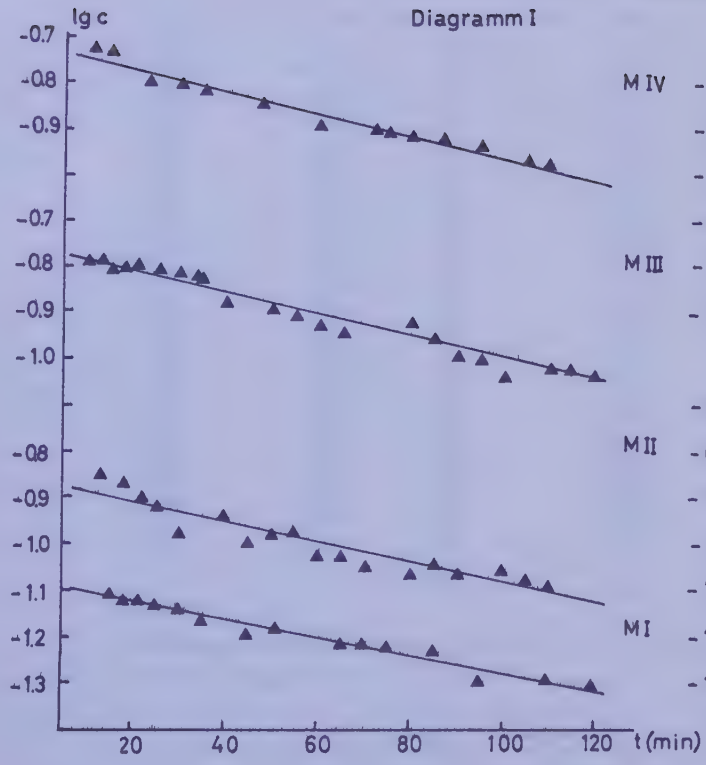
*** 10 µl einer Lösung aus 100 µl Lutidin [0.859 mmol] in 300 µl Benzol werden der Messung XIII zugesetzt

Tabelle 16: Ermittlung der Geschwindigkeitskonstanten der Umlagerungsreaktion des Acylorthoesters 37a in Abhängigkeit von der Konzentration; T = 54.5 ± 0.5° C; in Benzol

M I		M II		M III		M IV	
t [min]	C [mmol/l]	t [min]	C [mmol/l]	t [min]	C [mmol/l]	t [min]	C [mmol/l]
	C_o = 96.1		C_o = 158.4		C_o = 193.8		C_o = 221.8
15	78.7	13	143.0	8	168.3	8	194.0
18	74.3	18	135.6	10	160.5	11	187.6
22	75.0	22	125.6	13.5	162.1	15	183.8
25	73.0	25	118.3	15	153.5	23	156.9
30	71.9	30	102.7	18	156.9	30	155.1
35	67.6	40	114.3	21	161.0	35	149.0
45	62.6	45	99.9	25.5	155.9	47.5	138.1
51	64.9	50	103.1	30	154.1	60	125.7
65	59.5	55	106.7	33.5	149.5	72	121.6
70	60.6	60	93.1	35	147.2	75	120.8
75	60.2	65	91.8	40	129.2	80	118.6
80	62.5	70	87.4	50	126.0	87	118.5
85	58.1	80	85.0	55	121.5	90	118.3
95	49.7	85	89.1	60	115.7	95	113.1
[100	40.1]	90	84.7	65	110.2	105	105.0
110	51.3	100	87.5	80	118.3	110	104.6
120	49.8	105	83.7	85	107.4	120	108.0
130	44.5	110	80.3	90	97.9	130	97.3
		140	72.2	95	97.2	140	92.9
				105	89.1	150	85.5
				110	92.4	160	79.9
				115	92.2	170	74.1
				120	89.2	180	70.5
				130	81.5		
				140	85.0		
				150	79.7		
				160	76.0		
				170	74.0		

Tabelle 17: Ermittlung der Geschwindigkeitskonstanten der Umlagerungsreaktion des Acylorthoesters 37b in Abhängigkeit von der Konzentration; T = 54.5 ± 0.5° C; in Benzol

M V		M VI		M VII		M VIII	
t [min]	C [mmol/l]	t [min]	C [mmol/l]	t [min]	C [mmol/l]	t [min]	C [mmol/l]
	C_o = 112.7		C_o = 143		C_o = 189.0		C_o = 259
17	101.4	12	131.6	14	167.6	12	219.9
20	104.5	22	132.3	19	171.0	17	205.9
22.5	105.5	30	124.8	24	176.8	22	211.1
25	100	35	118.4	28	162.5	32	201.2
28	95.6	39	112.0	33	159.8	45	162.1
31	99.7	43	108.5	37	161.0	57	159.4
34	94.6	48	107.9	41	144.9	67	151.0
38	99.6	52	104.8	48	148.5	82	139.3
41	89.3	56	98.7	52	144.0	94	132.9
44	83.2	60	92.5	56	141.6	110	109.6
48	86.3	65	87.2	66	133.5	127	97.1
51	83.3	69	84.1	64.5	125.1	142	85.7
58	77.8	73	82.6	68.5	128.7	150	86.3
61	72.6	78	75.9	73	126.3	162	87.3
64	79.6	83	73.5	77.5	124.0		
67	68.3	100	65.1	82	114.3		
70	71.3	105	63.4	86	111.2		
76	67.9	114	60.4	92	99.8		
79	63.5	120	51.1	96	98.3		
95	59.5	124	50.7	101	103.7		
98	60.1	135	45.6	107	97.8		
102	60.0	140	38.1	116	85.5		
106	52.9	150	40.3	120	84.3		
120	53.7	160	39.9	125	83.5		
130	45.4	168	39.0				
140	43.7	171	41.7				
160	40.6	225	35.1				
		257	34.5				


lg c
Diagramm I
-0.7
-0.8
-0.9
-0.7
-0.8
-0.9
-1.0
-0.8
-0.9
-1.0
-1.1
-1.2
-1.3
M IV
M III
M II
M I
20
40
60
80
100
120
t (min)

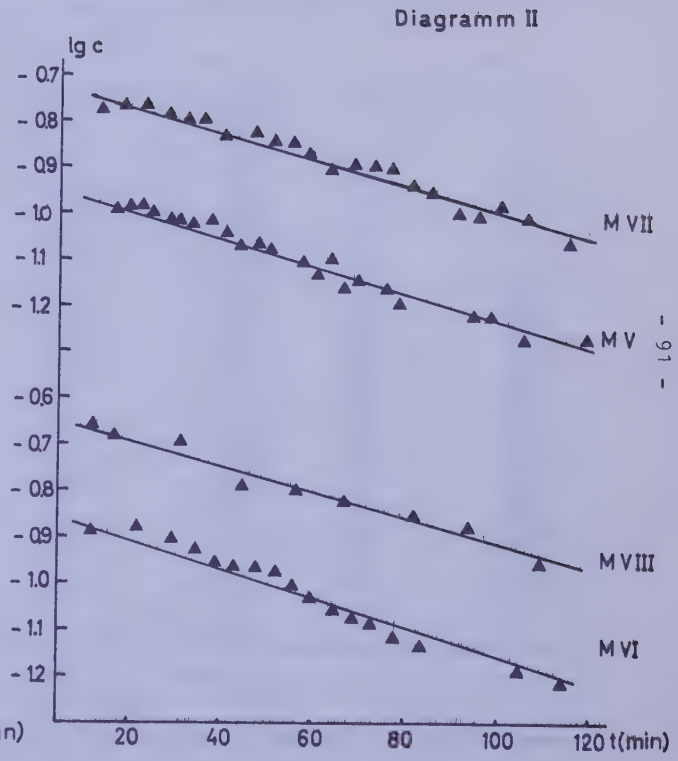


Diagramm II
lg c
- 0.7
- 0.8
- 0.9
- 1.0
- 1.1
- 1.2
- 0.6
- 0.7
- 0.8
- 0.9
- 1.0
- 1.1
- 1.2
M VII
M V
M VIII
M VI
20
40
60
80
100
120 t(min)

Tabelle 18: Ermittlung der Geschwindigkeitskonstanten der Umlagerungsreaktion in Abhängigkeit vom Lösungsmittel, in welchem die Umlagerung des Acylorthoesters 37b durchgeführt wird. $T = 54.5 \pm 0.5^{\circ}$ C

M IX Benzol/$CDCl_3$ (1:1)		M X Acetonitril		M XI Nitrobenzol	
Zeit [min]	Konzentration [mmol/l]	Zeit [min]	Konzentration [mmol/l]	Zeit [min]	Konzentration [mmol/l]
	C_o = 183.8		C_o = 208.3		C_o = 220.8
18.5	103.9	3	169.0	3	157.9
21.5	110.9	6.5	157	5	145.0
25	101.1	9	153.3	7	135.5
28	101	12	150.4	10	118.7
30	87.8	15	135.6	12.5	107.0
33	89.2	20	126.4	15	101.0
50.5	84.7	25	110.2	20	91.1
53.5	76.3	30	99.2	25	78.0
59	73.8	35	87.1	30	70.4
62	74.1	40	78.3	35	63.4
65	67.3	45	68.5	40	52.1
68	66.3	50	54.9	45	47.0
72	58.1	55	54.2		
75	58.8	60	49.3		
77	54.5	70	37.3		
80	58.4	80	34.4		
83	62.6				
87	61.4				
90	56.1				
100	58.4				
111	48				
116	39.6				

Tabelle 19: Ermittlung der Geschwindigkeitskonstanten der Umlagerungsreaktion des Acylorthoesters 37b in Abhängigkeit vom Basen- oder Salzzusatz; T = 54.5 ± 0.5° C

M XII Benzol + 10 %		M XIII Benzol + 20 % 2,6-Lutidin		M XIV Acetonitril + equimolar NaAc	
Zeit [min]	Konzentration [mmol/l]	Zeit [min]	Konzentration [mmol/l]	Zeit [min]	Konzentration [mmol/l]
	C_o = 202.5		C_o = 190.9		C_o = 210.4
0	186.7				
5	178.9	5	170.0	5	178.1
10	172.6	10	163.0	10	163.5
15	164.1	15	156.9	12	153.8
20	161.0	20	149.6	15	138.4
25	151.9	25	146.6	20	136.3
30	143.9	30	142.4	25	114.6
35	140.0	35	136.4	30	99.8
40	136.4	40	132.9	35	91.8
45	129.6	45	125.7	40	78.6
50	125.6	50	121.2	45	73.0
55	121.8	55	120.1	63	51.1
60	119.4	60	116.6		
70	112.1	71.5	113.9		
80	105.1	80	105.6		
90	97.5	90	101.7		
100	91.5				
110	85.0				

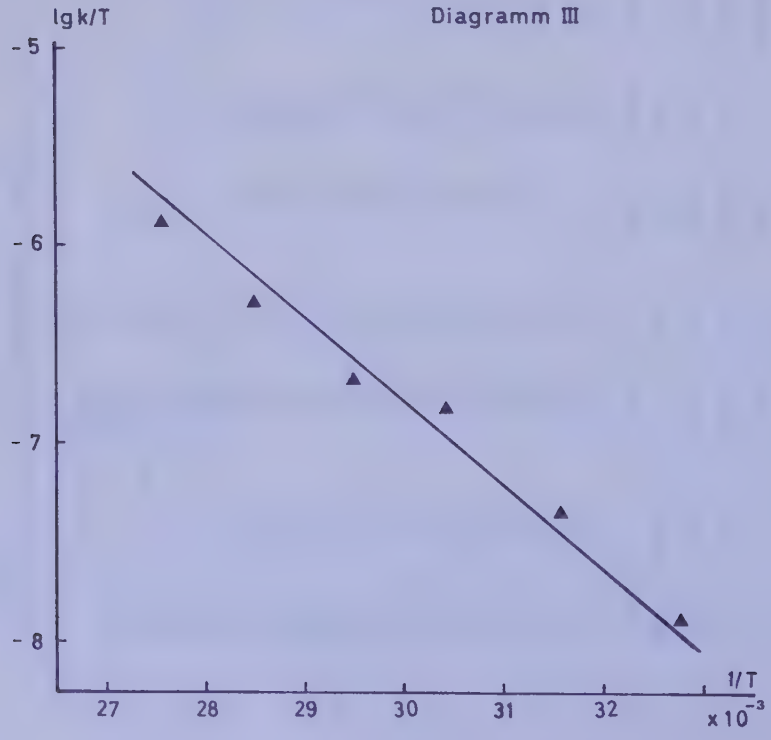
Tabelle 20: Ermittlung der Geschwindigkeitskonstanten der Umlagerungsreaktion des Acylorthoesters 37b in Abhängigkeit von der Temperatur; in Benzol; C_o = 1.42 mol/l

M XV T = 32° C		M XVI T = 43.5° C		M XVII T = 55° C		M XVIII T = 66° C		M XIX T = 78° C		M XX T = 90° C	
Zeit [min]	Konz. [mmol/l]	Zeit [min]	Konz. [mmol/l]	Zeit [min]	Konz. [mmol/l]	Zeit [min]	Konz. [mmol/l]	Zeit [min]	Konz. [mmol/l]	Zeit [min]	Konz. [mmol/l]
3	135.0	3	137.0	0	176.3	3	136.1	4.5	125.9	5	120
10	134.9	6	135.5	3	174.2	8	131.8	7.5	108.1	7	97.1
20	133.6	12	131.8	5	169.0	11.5	123.2	10	101.4	9	87.4
30	133.0	15	133.4	10	166.1	15	117.6	12.5	95.0	11.5	71.9
35	132.0	22	131.7	15.5	166.4	18	114.5	15	91.4	13.5	65.7
45	129.9	25	129.8	20	153.0	22	110	18	90.6	15	63.4
50	132.9	30	127.6	25	142.8	25	102.3	20	84.0	17	55.7
60	132.6	37	125.3	30	136.8	30	98.8	25	73.5	19	51.2
80	130.4	42	125.9	40	133.1	35	93.7	27	69.3	21.5	49.7
115	125.6	45	127.9	45	124.7	40	88.5	30	61.7	23.5	39.2
144	125.7	52	127.2	50	119.9	45	88.9	35	57.4	26	31.1
160	121.0	60	123.3	55	114.6	50	83.8	37	55.8	32.5	19.1
176	121.9	66	122.3	60	112.9	55	76.5	40	51.4		
190	118.7	70	117.6	70	106.9	60	77.3	45	50.7		
206.5	119.1	75	113.8	81	97.5	65	70.1	47	48.		
226	118.1	80	111.2	91	94.0	70	70.4	50	43.5		
240.5	117.1	85	113.4	100	88.6	75	68.7	55	35.8		
259	115.6	90	109.5	110	86.4	80	65.9	59.5	33.8		
275	117.8	95	114.5	120	77.6	85	60	65	27.7		
285	117.1	100	108.9			90	59.7	70	27.3		
300	113.1	105	105.7			95	54.9				
360	111.8	110	103.9	C_o = 193.2		100	52.3				
		115	105.1			105	50.6				
		120	102.3			110	50.7				
		130	104.1								
		135	101.0								
		164	97.4								

Tabelle 21: 37b ⟶ 38b

Daten zur Darstellung der Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstante nach der Eyring-Gleichung

Messung	T [K]	k [sec^{-1}]	1/T x 10^{-3}	lg k/T
XV	305.2	4.04 x 10^{-6}	32.77	-7.8782
XVI	316.7	1.67 x 10^{-5}	31.58	-7.2779
XVII	328.2	4.97 x 10^{-5}	30.47	-6.8198
XVIII	339.2	6.8 x 10^{-5}	29.48	-6.6979
XIX	351.2	1.65 x 10^{-4}	28.47	-6.3281
XX	363.2	4.5 x 10^{-4}	27.53	-5.9069



III.2.4. Untersuchung des Einflusses von Natriumacetat und Essigsäureanhydrid auf die Produktbildung der Umlagerungsreaktion des Acylorthoesters 37b

I 300 mg [0.5 mmol] 37b werden in Gegenwart von 700 mg [8.5 mmol] wasserfreiem Natriumacetat und 10 mg gepulvertem Molekularsieb 4 Å in 15 ml wasserfreiem Acetonitril [über basischem Al_2O_3, Aktivitätsstufe I, getrocknet] 60 Stunden bei 65° C umgelagert.

II 300 mg [0.5 mmol] 37b werden in Gegenwart von 10 mg gepulvertem Molekularsieb 4 Å in 15 ml wasserfreiem und säurefreiem Essigsäureanhydrid 60 Stunden bei 65° C umgelagert.

Nach Filtration und Einengen der Ansätze I und II im Vakuum, wobei Ansatz II mehrmals mit Toluol gehandelt wird, um das Essigsäureanhydrid zu entfernen, werden I und II ^{1}H-NMR-spektroskopisch untersucht.

Ergebnis: Ansatz I: Bildung der β-Acylglucose 38b und der β-Pentaacetylglucose im Verhältnis 1:1

Ansatz II: Hauptprodukt β-Acylglucose 38b, daneben sehr wenig β-Pentacetylglucose (~ 8 %).

III.2.5. Kreuzungsexperiment

Die für die Untersuchungen benötigten Acylorthoester 37b und 46a werden nach der Literaturvorschrift [36c] dagestellt. Hierbei empfiehlt es sich, das zur Synthese des Acylorthoesters 46a benötigte Bromid (A) auf einem anderen als dem in der Literatur [36c] beschriebenen Weg herzustellen, da wie folgt beschrieben, die Synthese verkürzt wird und das Bromid (A) in wesentlich besserer Ausbeute zugänglich ist.

III.2.5.1. Darstellung von 2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-propionyl-α-D-glucopyranosylbromid (A)

5 g [0.031 mol] Glucosan [83b] werden in 50 ml Essigsäureanhydrid unter Zusatz von 3 ml wasserfreiem Pyridin bei Raumtemperatur gerührt. Nach ca. 24 Stunden ist die Acetylierung vollständig abgelaufen. Der Reaktionsansatz wird mehrmals mit Toluol eingeengt, anschließend mit CH_2Cl_2 aufgenommen und die organische Phase mit Eiswasser, zweimal mit eisgekühlter $NaHCO_3$-Lösung und dreimal mit Eiswasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wird zur Trockene eingeengt, wobei das erhaltene Öl spontan auskristallisiert.

Das so dargestellte Tri-O-acetylglucosan wird mit 100 ml Propionsäureanhydrid, welches mit HBr gesättigt ist, bei Raumtemperatur versetzt und bei 30° C ca. 48 Stunden gerührt. Anschließend wird vorsichtig auf Eis gegossen und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wird solange mit eisgekühlter $NaHCO_3$-Lösung geschüttelt, bis die wäßrige Phase eine deutlich alkalische Reaktion zeigt. Anschließend wird dreimal mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet, 2 Stunden mit Aktivkohle gerührt und über eine kurze Kieselgelsäule [mit Ammoniak belegt, wie bei Arbeitsvorschrift C beschrieben] filtriert. Nach dem Einengen wird mit wasserfreiem Di-iso-propylether aufgenommen, aus welchem das saubere Bromid auskristallisiert. Die physikalischen Daten stimmen mit den Literaturwerden überein.
Ausbeute: 6.4 g [49 % d.Th., bezogen auf Glucosan]

^{13}C-NMR [25.2 MHz, $CDCl_3$]
1-C δ = 86.58 (d), 2-C 70.54* (d), 3-C 70.15* (d), 4-C 67.12* (d), 5-C 72.2* (d), 6-C 60.75 (t), $\underline{C}H_3CO$ 20.5 [q, 2C], 20.57 (q); $CH_3\underline{C}O$ 169.53 (s), 169.47 (s), 169.14 (s), $\underline{C}H_3-CH_2-CO$ 8.94 (q), $CH_3\underline{C}H_2-CO$ 27.25 (t), $CH_3-CH_2-\underline{C}O$ 173.61 (s)

*) Zuordnung nach Verbindung 78.

III.2.5.2. Durchführung des Kreuzungsexperimentes und Analytik

877 mg [1.5 mmol] 46a und 901 mg [1.5 mmol] 37b werden unter Feuchtigkeitsausschluß in 40 ml wasserfreiem Benzol gelöst. Je 10 ml dieser Lösung I, präpariert mit den in Tabelle 22 angegebenen Zusätzen, werden 80 Stunden bei 80° C gerührt. Zur Kontrolle und um den Einfluß des zugesetzten gepulverten Molekularsiebs 4 Å auf die Umlagerungsreaktion zu studieren, werden 450 mg [0.75 mmol] 37b in 20 ml wasserfreiem Benzol [Lösung II] gelöst und unter den oben beschriebenen Bedingungen umgelagert [Tabelle 22a].

Analyse:

Die hochdruckflüssigkeitschromatographische Untersuchung der Produkte des Kreuzungsexperimentes erfolgt auf einer
Soparm Six 5 µ [150 x 3.2 mm] [SiO_2] [Laboratorni Přistroja Praha]
mobile Phase: Cyclohexan/Isopropanol [0.8 %]
Säulentemperatur: Raumtemperatur
Lösungsmitteltemperatur: 35° C
Flußrate: 1 ml/min
Detektion: UV-Detektor

Die prozentuale Produktverteilung, der unter diesen Bedingungen Basislinien getrennten vier möglichen β-Acylglucosen 38a, 38b, 47a, 47b, wird unter Berücksichtigung der molaren Extinktionskoeffizienten ermittelt [Tabelle 22].

Herrn Dr. M. Minárik möchte ich für die Unterstützung bei der Optimierung der Trennungsbedingungen danken.

Tabelle 22: Relative Produktverteilung [%] *)

Lösung I	Zusatz	47a	47b	38a	38b	48a	48b
10 ml	A	24.18	15.03	22.27	27.48	6.33	4.7
10 ml	A + 0.075 mmol 2,6-Lutidin	26.59	15.84	22.53	25.34	5.79	3.91
10 ml	A + 0.75 mmol 2,6-Lutidin	29.15	14.72	20.66	25.23	6.47	3.87

Tabelle 22a: Relative Produktverteilung [%] *)

Lösung II	Zusatz	38b	48b
10 ml	-	70	30
10 ml	A	85.9	14.1

A: 50 mg gepulvertes Molekularsieb 4 Å

*) unter Berücksichtigung der molaren Extinktionskoeffizienten wurde die Summe der Fläche der ermittelten Produkte gleich 100 gesetzt.

III.3. Untersuchungen zum Einfluß aromatischer, nachbargruppenaktiver Substituenten auf die Acylorthoesterbildung

III.3.1. Darstellung der Ester mit aromatischen, nachbargruppenaktiven Substituenten am C-2-Atom der Glucopyranose

1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-benzoyl-α-D-glucopyranose 59

3 g [8.6 mmol] 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose 58 werden nach Arbeitsvorschrift A mit Benzoylchlorid umgesetzt. Reaktionszeit 36 Stunden. Die Reindarstellung des Esters erfolgt durch Kristallisation aus Diethylether/Methylenchlorid/Petrolether (60/80).
Ausbeute: 3.38 g [87 % d.Th.]
Schmp.: 78-79° C
$[\alpha]_D^{20}$ = +130.8° [c = 0.435 $CHCl_3$]

$C_{21}H_{24}O_{11}$ (452.4) Ber. C 55.75 H 5.35
Gef. C 55.76 H 5.27

^{1}H-NMR [90 MHz, $CDCl_3$]
1-H δ = 6.51 d, 2-H 5.29 dd, 3-H 5.68 dd, 4-H 5.21 dd, 5-H, 6-H, 6'-H 4 - 4.47 m, CH_3CO 2.17 s, 2.13 s, 2.08 s, 1.99 s, Aromaten (5H) 8.04 - 7.26 m
$J_{1,2}$ = 3.84, $J_{2.3}$ = 10.2, $J_{3.4}$ = 9.6, $J_{4.5}$ = 9.6 Hz

^{13}C-NMR [25.2 MHz, $CDCl_3$]: α-Anomer:
1-C δ = 88.94 d; 2-C*, 3-C*, 5-C*: 69.91, 69.80, 69,80, 4-C 67.77 d, 6-C 61,47 t; CH_3CO: 20.52, 20.56, 20.71; CH_3CO: 170.95, 169.90, 169.06, 168.23, ArCO: 164.88 s, Ar: 1-C 128.60 s, 2-C** 129.6 d, 3-C** 128.43 d, 4-C** 133.46 d

β-Anomer:
1-C δ = 92.2 d, 2-C 70.15, 3-C*** 72.59, 4-C 67.89, 5-C*** 72.40, 6-C 61.44 t

---

* es konnte keine eindeutige Zuordnung gemacht werden
** Zuordnung erfolgte nach Inkrementberechnung
*** Zuordnung erfolgte nach Vergleich mit der Literatur [84]

1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-(4-methoxy-benzoyl)-α-D-glucopyranose 60

3.5 g [10 mmol] 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose 58 werden nach Arbeitsvorschrift A mit Anisoylchlorid umgesetzt. Reaktionszeit 36 Stunden. Die Reindarstellung des Esters erfolgt durch Kristallisation aus Diethylether/Petrolether.
Ausbeute: 4.1 g [85.4 % d.Th.]
Schmp.: 88-89° C
$[\alpha]_D^{20}$ = +139.64° [c = 1.4, $CHCl_3$]

$C_{22}H_{26}O_{12}$ (482.45) Ber. C 54.77 H 5.43
Gef. C 54.82 H 5.34

^{1}H-NMR [90 MHz, $CDCl_3$]:
1-H δ = 6.47 d, 2-H 5.18 dd, 3-H 5.67 dd*, 4-H 5.2 dd*;
5-H, 6-H, 6'-H 4 - 4.44 m, O-CH_3 3.83 s, CH_3CO 2.17 s, 2.11 s, 2.08 s, 1.98 s, Aromaten (4H) 7.89 d und 6.89 d
$J_{1,2}$ = 3.6, $J_{2,3}$ = 9.6, $J_{3,4}$ = 9.6, $J_{4,5}$ = 9.6,
J_{Ar} = 9 Hz.

* Zuordnung erfolgte durch selektive Entkopplung.

^{13}C-NMR [25.2 MHz, $CDCl_3$]:
1-C δ = 89.07 d; 2-C**, 3-C**, 5-C**: 69.8 d, 69.65 d, 69.8 d,
4-C 67.81 d, 6-C 61.5 t;
CH_3CO: 20.5 q, 20.6 q, 20.6 q, 20.7 q; CH_3CO: 170.3 s, 169.9 s, 169.1 s, 168.3 s;
ArC=O*** 164.6 s, $ArOCH_3$ 55.4 q;

1'-C*** 120.9 s, 2'-C*** 131.7 d, 3'-C*** 113.8 d, 4'-C*** 163.76 s

** es konnte keine eindeutige Zuordnung gemacht werden
*** Zuordnung erfolgte nach Inkrementrechnung und unter Hinzuziehung von Vergleichsspektren [75]

1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-[4-N,N-dimethylamino]-benzoyl-α-D-glucopyranose 61

5 g [14.4 mmol] 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose 58 werden nach Arbeitsvorschrift A mit 4-N,N-Dimethyl-aminobenzoylchlorid [85] umgesetzt. Reaktionszeit: 48 Stunden.
Reindarstellung des Esters durch Säulenchromatographie: Toluol/Aceton 20:1 an ammoniakalischem Kieselgel (s. Arbeitsvorschrift C). Der erhaltene Ester wird unter Petrolether in Gegenwart von festem NaOH aufbewahrt, da Säurespuren zur Abspaltung der Schutzgruppe führen.
Ausbeute: 2.57 g [36 % d.Th.]
Schmp.: 103-104° C
$[\alpha]_D^{20}$ = +129.6° [c = 1.15, $CHCl_3$]

$C_{23}H_{29}NO_{11}$ (495.5) Ber. C 55.75 H 5.90 N 2.83
Gef. C 55.61 H 5.83 N 2.73

^{1}H-NMR [90 MHz, $CDCl_3$]:
α-Anomer: 1-H δ = 6.41 d, 2-H 5.17 dd, 3-H 5.62 dd, 4-H 5.15 dd; 5-H, 6-H, 6'-H 3.94 - 4.38 m, N-CH_3 (6H) 2.97 s, CH_3-CO 1.9 s, 2.0 s, 2.04 s, 2.09 s, Aromaten (4H) 6.55 d und 7.76 d
$J_{1,2}$ = 3.6, $J_{2,3}$ = 10.2, $J_{3,4}$ = 9.3, $J_{4,5}$ = 9.9, J_{Ar} = 9 Hz
β-Anomer: 1-H δ = 5.88 d; $J_{1,2}$ = 8.1 Hz

N-Benzyloxycarbonyl-anthranilsäure 66

6.56 g [38 mmol] Anthranilsäurehydrochlorid werden nach Arbeitsvorschrift D umgesetzt. Hierbei ist zu beachten, daß ein Äquivalent NaOH mehr zugesetzt werden muß, da vom Hydrochlorid der Säure ausgegangen wird. Die Kristallisation des Derivates gelingt aus Essigsäureethylester/Hexan.
Ausbeute: 7.5 g [73.2 % d.Th.]
Schmp.: 141° C [elfenbeinfarbene Plättchen]

$C_{15}H_{13}NO_4$ (271.3) Ber. C 66.41 H 4.83 N 5.16
Gef. C 66.27 H 4.89 N 5.15

^{1}H-NMR [90 MHz, Aceton-d_6]:
NH δ = 10.86 s (breit), Ar-CH_2 5.2 s, Aromat: (5H) 7.2 - 7.42 m, ortho-substituierter Aromat: α 8.52 dd, β 7.05 ddd, γ 7.57 ddd, δ 8.07 dd
$J_{\alpha,\beta}$ = 8.7, $J_{\alpha,\gamma}$ = 1.2, $J_{\beta,\gamma}$ = 7.2, $J_{\gamma,\delta}$ = 8.1, $J_{\beta,\delta}$ = 1.8 Hz

4-[N-Benzyloxycarbonylamino]-benzoesäure 67

6.85 g [0.039 mol] 4-Aminobenzoesäurehydrochlorid werden nach Arbeitsvorschrift D umgesetzt. Da das Edukt als Hydrochlorid vorliegt, muß 1 Äquivalent NaOH zusätzlich zugegeben werden. Das Produkt kann aus Methylenchlorid umkristallisiert werden.
Ausbeute: 8.2 g [76.3 % d.Th.]
Schmp.: 216° C [weiße Kristalle]

$C_{15}H_{13}NO_4$ (271.27) Ber. C 66.41 H 4.83 N 5.16
Gef. C 66.35 H 4.83 n 5.16

^{1}H-NMR [90 MHz, $CDCl_3$:$OC(CD_3)_2$ 40:60]:
NH δ = 8.98 s (breit), Ar-CH_2 5.15 s, Aromat (5H) 7.22 - 7.48 m, para-substituierter Aromat 7.95 d und 7.67 d
$J_{p\text{-}Ar}$ = 9 Hz

3-[N-Benzyloxycarbonylamino]-phthalsäure 68

3.25 g [15 mmol] 3-Aminophthalsäurehydrochlorid werden nach Arbeitsvorschrift D derivatisiert. Umkristallisation des Rohproduktes erfolgt aus Aceton/Wasser.
Ausbeute: 1.26 g [26.7 % d.Th.]
Schmp.: 143° C

$C_{16}H_{13}NO_6$ (315.28) Ber. C 60.95 H 4.16 N 4.44
Gef. C 60.94 H 4.11 N 4.42

^{1}H-NMR [90 MHz, DMSO-d_6]
NH δ = 9.3 s (breit), Ar-CH_2 5.17 s, Aromaten:
(1H) 7.89 dd und (7H) 7.29 - 7.66 m

^{1}H-NMR [90 MHz, DMSO-d_6]
3-[N-Benzyloxycarbonylamino]-phthalsäureanhydrid 69
N-H δ = 9.3 s (breit), Ar-CH_2 5.25 s, Aromaten: (5H) 7.29 - 7.58 m,
H_a 7.78 dd, H_b 7.96 dd, H_c 8.3 dd
$J_{a,b}$ = 7.2, $J_{b,c}$ = 8.4, $J_{a,c}$ = 0.9 Hz

1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-[4-N-benzyloxycarbonylamino-benzoyl]-α-D-glucopyranose 62

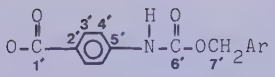
3 g [8.6 mmol] 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose 58 werden nach der Arbeitsvorschrift B mit 2.7 g [9.9 mmol] 67 umgesetzt. Reaktionszeit: 28 Stunden. Kristallisation aus Essigester/Hexan oder Diethylester/Methylenchlorid/Petrolether (60/80).
Der Ester ist thermo- und säurelabil.
Ausbeute: 1.48 g [28.6 % d.Th.]
Schmp.: 173° C
$[\alpha]_D^{20}$ = +121.4° [c = 0.29, $CHCl_3$]

$C_{29}H_{31}NO_{13}$ (601.57) Ber. C 57.90 H 5.19 N 2.33
Gef. C 58.26 H 5.08 N 2.41

^{1}H-NMR [90 MHz, $OC(CD_3)_2$]
1-H δ = 6.45 d; 2-H u. 4-H 5.1 - 5.4 m, 3-H 5.68 dd, 5-H, 6-H, 6'-H 4 - 4.4 m, CH_3CO 2.18 s, 2.02 s, 2.01 s, 1.92 s, NH 9.1 s (breit), Ar-CH_2 5.2 s, Aromat (5H), 7.29 - 7.55 m, para substituierter Aromat: 7.91 d und 7.66 d (je 2H)
$J_{1,2}$ = 3.6, $J_{2,3}$ = 9.6, $J_{3,4}$ = 9.6, J_{Ar} = 8.7 Hz

^{13}C-NMR [25.2 MHz, $CDCl_3$/sehr wenig D_3COD]
1-C δ = 89.18 d; 2-C*, 3-C*, 5-C*: 67.89 d, 69.89 d, 69.97 d, 4-C 67.93 d, 6-C 61.71t, CH_3CO: 20.54 q, 20.59 q, 20.66 q, 20.7 q, CH_3CO: 168.8 s, 169.59 s, 170.38 s, 170.74 s
Substituent am C-2**:

* es konnte keine eindeutige Zuordnung getroffen werden
** Zuordnung erfolgte nach Inkrementberechnung und Vergl.Spektren



1'-C 164.9 s, 2'-C 122.6 s, 3'-C 131.0 d, 4'-C 117.8 d, 5'-C 143.7 s, 6'-C 153.5 s, 7'-C 67.12 t, Aromaten (6C) 135.9 s, 128.1 d, 128.53 d, 128.29 d

Veresterungsversuche von 3-Nitrophthalsäureanhydrid 72 und 3-[N-Benzyloxycarbonylamino]-phthalsäure 68 mit 58

Umsetzung mit dem Anhydrid 72:

1 mmol Zucker 58 wird in 20 ml wasserfreiem Pyridin/CH_2Cl_2 (1:1) vorgelegt. Dazu werden 1.5 mmol Anhydrid und 0.1 mmol Dimethylaminopyridin zugesetzt und der Reaktionsansatz bei Raumtemperatur gerührt. Aufarbeitung erfolgt wie in der Arbeitsvorschrift A beschrieben.
Umsetzung bei 20° C/48 h: keine Reaktion
Umsetzung bei 40° C/24 h: keine Reaktion

Anstelle von Methylenchlorid wird Toluol eingesetzt und bei 80° C/48 h gearbeitet: ^{1}H-NMR-spektroskopische Analyse des Produktes zeigt eine ca. 50 %ige Ester- und Diesterbildung.

Umsetzung von 68:

I Umsetzung nach Arbeitsvorschrift B (Oxalylchlorid-Verfahren)
Umsetzung bei 20° C/48 h: laut ^{1}H-NMR-spektroskopischer Analyse ausschließlich Bildung des Anhydrides von dem Edukt 68
Umsetzung bei 45° C/24 h: laut ^{1}H-NMR-spektroskopischer Analyse Bildung des Diesters, des Esters und des Anhydrides von 68

II Umsetzung nach dem Carbonyldiimidazol-Verfahren [68] in Tetrahydrofuran bei 60° C: laut ^{1}H-NMR-spektroskopischer Analyse und dünnschichtchromatographischen Untersuchungen wird die N-Benzyloxycarbonylschutzgruppe teilweise abgespalten, das Hauptprodukt ist das Anhydrid von 68.

III Umsetzung nach der DCC-Methode [69]

Als Lösungsmittel wurde DMF/CH_2Cl_2 1:1 und als Base

a) Dimethylaminopyridin

b) Pyrrolidinpyridin

gewählt. Aufarbeitung erfolgt wie beschrieben.

Umsetzung bei 20° C/48 h mit Base a und b:
laut ^{1}H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen erfolgt ausschließlich die Anhydridbildung aus 68

Umsetzung bei 45° C/36 h mit Base b:
Anhydridbildung, N-Schutzgruppenabspaltung, Ester- und Diesterbildung laut ^{1}H-NMR-spektroskopischen und dünnschichtchromatographischen Untersuchungen.

Derivatisierung der 4-Amino-benzoesäure

4-N-Acetylaminobenzoesäure 75

4-Aminobenzoesäure [50 mmol] werden in 80 ml Essigsäure gelöst und mit 20 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Es fällt ein weißer Niederschlag aus, der aus Aceton/Wasser umkristallisiert wird.
Schmp. 256.5° C

4-N-Chloracetylamino-benzoesäure 76 [86]

4-Aminobenzoesäure [50 mmol] werden in möglichst wenig Aceton gelöst und 100 mmol in Aceton gelöstes Monochloressigsäureanhydrid langsam zugetropft. Es wird ca. 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus Aceton/Wasser umkristallisiert.
Schmp. 253.5° C [250 - 252° C aus MeOH [86]]

4-N-Trichloracetylamino-benzoesäure 77:

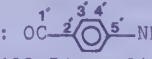
4-Aminobenzoesäure [50 mmol] werden in möglichst wenig Aceton gelöst und mit 100 mmol Trichloressigsäureanhydrid versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird aus Aceton/Wasser umkristallisiert.
Schmp. 263-264° C

1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-[4-N-acetylamino-benzoyl]-α-D-glucopyranose 63

3 g [8.6 mmol] 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose 58 werden nach Arbeitsvorschrift B mit 1.79 g [10 mmol] 4-N-Acetylaminobenzoesäure umgesetzt. Reaktionszeit 26 Stunden. Der Ester kann aus Chloroform/Petrolether [60/80] umkristallisiert werden.
Ausbeute: 1.9 g [43.4 % d.Th.]
Schmp.: 153° C
$[\alpha]_D^{20}$ = +134.6° [c = 0.315, $CHCl_3$]

$C_{23}H_{27}NO_{12}$ (509.47) Ber. C 54.22 H 5.34 N 2.75
Gef. C 54.03 H 5.25 N 2.69

^{1}H-NMR [90 MHz, $CDCl_3$]
1-H δ = 6.51 d, 2-H 5.28 dd, 3-H 5.71 dd, 4-H 5.25 dd;
5-H, 6-H, 6'-H 4 - 4.48 m, CH_3CO 1.99 s, 2.09 s, 2.12 s, 2.18 s, 2.2 s; NH 8.33 s (breit), Aromaten (je 2H) 7.92 d und 7.63 d
$J_{1,2}$ = 3.6, $J_{2,3}$ = 9.6, $J_{3,4}$ = 9.6, $J_{4,5}$ = 9.6, J_{Ar} = 8.7 Hz

^{13}C-NMR [25.2 MHz, $CDCl_3$]
1-C δ = 89.06 d; 2-C*, 3-C*, 5-C*: 69.75 d, 69.85 d (= 2C), 4-C 67.74 d, 6-C 61.51 t; CH_3CO: 20.54 q, 20.60 q, 20.68 q, 20.79 q, 24.5 q [am NH]; CH_3CO: 170.49 s, 170.03 s, 169.16 s, 168.88 s, 168.56 s;
Substituent an 2-C**: 
1'-C 164.47 s, 2'-C 123.51 s, 3'-C 130.85 d, 4'-C 118.85 d, 5'-C 143.08 s

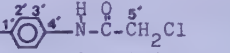
* es konnte keine eindeutige Zuordnung getroffen werden
** Zuordnung erfolgte nach Inkrementrechnung und Vergleichsspektren

1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-[4-N-chloracetylamino-benzoyl]-α-D-glucopyranose 64

3 g [8.6 mmol] 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose 58 werden nach Arbeitsvorschrift B mit 2.14 g [10 mmol] 4-Amino-N-chloracetylbenzoesäure umgesetzt. Reaktionszeit 30 Stunden. Kristallisation aus Methylenchlorid/Diethylether/Petrolether [60/80].
Ausbeute: 1.74 g [37.2 % d.Th.]
Schmp.: 174° C
$[\alpha]_d^{20}$ = +145° [c = 0.5, $CHCl_3$]

$C_{23}H_{26}ClNO_{12}$ (543.91) Ber. C 50.79 H 4.82 N 2.58
Gef. C 50.23 H 4.89 N 2.49

^{1}H-NMR [90 MHz, $CDCl_3$]
1-H δ = 6.49 d, 2-H 5.25 dd, 3-H 5.68 dd, 4-H 5.22 dd, 5-H, 6-H, 6'-H 4 - 4.43 m, CH_3CO: 1.98 s, 2.08 s, 2.13 s, 2.17 s, CH_2Cl 4.18 s, NH 8.43 s (breit), Aromaten (je 2H) 8d und 7.66 d
$J_{1,2}$ = 3.6, $J_{2,3}$ = 9.6, $J_{3,4}$ = 9.6, $J_{4,5}$ = 9.6,
J_{Ar} = 8.7 Hz

^{13}C-NMR [25.2 MHz, $CDCl_3$]
1-C δ 89.00 d; 2-C*, 3-C*, 5-C*: 69.77 d, 69.84 d, 69.94 d,
4-C 67.74 d, 6-C 61.49 t, CH_3CO: 20.53 q, 20.60 q, 20.67 q,
20.77 q; CH_3CO: 168.44 s, 169.13 s, 169.99 s, 170.42 s,
Substituent am 2-C: 
C=O: 164.14* s, 164.26*s, 1'-C 124.69 s, 2'-C 130.91 d,
3'-C 119.28 d, 4'-C 141.57 s, 5'-C 42.86 t

* es konnte keine eindeutige Zuordnung getroffen werden.

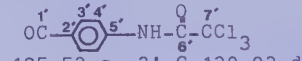
1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-[4-N-trichloracetylamino-benzoyl]-α-D-glucopyranose 65

3 g [8.6 mmol] 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose 58 werden nach Arbeitsvorschrift B mit 2.8 g [10 mmol] 4-Amino-N-trichloracetylbenzoesäure umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 16 Stunden. Kristallisation erfolgt aus Essigester/Petrolether [60/80].
Ausbeute: 3.58 g [68 % d.Th.]
Schmp.: 189° C
$[\alpha]_D^{20}$ = +142.84° [c = 0.8, $CHCl_3$]

$C_{23}H_{24}Cl_3NO_{12}$ (612.8) Ber. C 45.08 H 3.95 N 2.29
Gef. C 45.10 H 3.85 N 2.27

^{1}H-NMR [90 MHz, $CDCl_3$]
1-H δ = 6.5 d, 2-H, 5.27 dd, 3-H 5.70 dd, 4-H 5.18 dd, 5-H, 6-H, 6'-H 4.02 - 4.45 m, N-H 8.66 s (breit), CH_3CO: 1.99 s, 2.09 s, 2.13 s, 2.18 s, Aromaten (je 2H), 7.69 d und 8.0 d
$J_{1,2}$ = 3.72, $J_{2,3}$ = 9.9, $J_{3,4}$ = 9.6, $J_{4,5}$ = 9.6, J_{Ar} = 8.7 Hz

^{13}C-NMR [25.2 MHz, $CDCl_3$]
1-C δ = 88.95 d; 2-C, 3-C, 5-C: 69.73 d, 69.84 d, 70.05 d, 4-C 67.71 d, 6-C 61.49 t, CH_3CO: 20.53 q, 20.58 q, 20.66 q, 20.76, CH_3CO: 168.4 s, 169.08 s, 169.97 s, 170.38 s,

Substituent am 2-C: 

1'-C 164.08 s, 2'-C 125.53 s, 3'-C 130.93 d, 4'-C 119.84 d, 5'-C 140.85 s, 6'-c 159.19 s, 7'-C 92.45 s

III.3.2. Darstellung der Bromide mit aromatischen, nachbargruppenaktiven Substituenten am C-2-Atom der Glucopyranose

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-benzoyl-α-D-glucopyranosylbromid 78

2.5 g [5.5 mmol] 59 werden nach Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Reaktionszeit 30 Stunden. Kristallisation des Bromides erfolgt aus wasserfreiem Diethylether/Petrolether [60/80].
Ausbeute: 2.38 g [91 % d.Th.]
Schmp.: 108° C
$[\alpha]_c^{20}$ = +189° [c = 0.9, $CHCl_3$]

$C_{19}H_{21}BrO_9$ (473.27) Ber. C 48.22 H 4.47
Gef. C 47.53 H 4.36

^{1}H-NMR [90 MHz, $CDCl_3$]
1-H δ = 6.74 d, 2-H 5.1 dd, 3-H 5.77 dd, 4-H 5.26 dd, 5-H, 6-H, 6'-H 4.5 - 4.03 m, Aromaten (5H) 8.13 - 7.33 m, CH_3-CO: 2.11 s, 2.08 s, 1.98 s
$J_{1,2}$ = 4.14, $J_{2,3}$ = 9.6, $J_{3,4}$ = 9.6, $J_{4,5}$ = 9.6 Hz

^{13}C-NMR [25.2 MHz, $CDCl_3$]
1-C δ = 86.77 d, 2-C 70.99 d, 3-C 70.17 d, 4-C 66.97 d, 5-C 72.31 d, 6-C 60.94 t, CH_3CO: (2C) 20.5 q, 20.58 q; CH_3CO: 170.25 s, 169.52 s, 169.06 s; Ar-CO 164.83 s, Aromat: 1-C 128.33 s, 2-C 129.85 d, 3-C 128.47 d, 4-C 133.67 d.
Zuordnung erfolgte durch selektive Doppelresonanz $^{13}C\{^1H\}$.

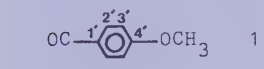
3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-[4-methoxy-benzoyl]-α-D-glucopyranosylbromid 79

2 g [4.15 mmol] 60 werden nach Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Reaktionszeit bei 30° C 1.4 Stunden. Kristallisation erfolgt aus wasserfreiem Diethylether/Petrolether [60/80].
Ausbeute: 1.8 g [86.1 % d.Th.]
Schmp.: 103-104° C
$[\alpha]_D^{20}$ = +195.3 [c = 0.695, $CHCl_3$]

$C_{20}H_{23}BrO_{10}$ (503.3) Ber. C 47.73 H 4.61
Gef. C 47.57 H 4.64

^{1}H-NMR [90 MHz, $CDCl_3$]
1-H δ = 6.73 d, 2-H 5.07 dd, 3-H 5.75 dd, 4-H 5.25 dd, 5-H, 6-H, 6'-H: 4.53 - 4.05 m, O-$\underline{CH}_3$ 3.85 s, CH_3CO: 2.01 s, 2.11 s, 2.16 s, Aromaten (4H) 8.0 d und 6.92 d
$J_{1,2}$ = 3.9, $J_{2,3}$ = 9.9, $J_{3,4}$ = 9.6, $J_{4,5}$ = 9.3, J_{Ar} = 8.7 Hz

^{13}C-NMR [25.2 MHz, $CDCl_3$]
1-C δ = 86.96 d, 2-C 70.69 d, 3-C 70.13 d, 4-C 66.86 d, 5-C 72.19 d, 6-C 60.9 t, $\underline{CH}_3CO$: (2C) 20.57 q, 20.65 q, $CH_3\underline{CO}$: 170.25 s, 169.66 s, 169.15 s: Ar$\underline{CO}$ 164.54 s, Ar-O$\underline{CH}_3$ 55.39 q,



1'-C 120.49 s, (2C) 2'-C 131.99 d,
(2C) 3'-C 113.77 d, 4'-C 163.76 s

Die Zuordnung erfolgte analog Verbindung 78 und nach der Inkrementrechnung [75].

Darstellungsversuche der Bromhalogenosen von 61 und 62

I. Die Verbindungen 61 und 62 werden nach der Arbeitsvorschrift C umgesetzt, wobei die Reaktionstemperatur [0 - 40° C] und der prozentuale Anteil an Essigsäureanhydrid [0 - 10 %] variiert werden. Die Produktanalyse erfolgt mittels ^{1}H-NMR-spektroskopischer und dünnschichtchromatographischer Untersuchungen.

Edukt	t [h]	T [°C]	Ac_2O [%]	Produkt
61	14	0	0	Edukt
	14		5	Edukt
	14		10	Edukt
	8	10	10	Edukt/α-D-Acetobromglucose
	8	20	10	α-D-Acetobromglucose
62	8	10	0	Edukt, teilweise Abspaltung
	8	10	5	der 4-N-Benzyloxycarbonyl-
	8	10	10	aminobenzoesäure
	4	20	5	Zersetzung
	2	40	5	Zersetzung

II. 61 und 62 werden mit CH_2Cl_2/HBr bei unterschiedlichen Temperaturen [0 - 40° C] umgesetzt [Produktuntersuchung siehe I.]

Edukt	t [h]	T [°C]	Produkt
61	12	0	Edukt
	12	10	Edukt, sehr wenig Produkt
	10	15	Edukt, Produkt, Zersetzung
	4	40	nicht identifizierbare Produktpalette
62	12	0	Edukt
	12	10	Edukt, sehr wenig Produkt
	8	20	Bildung des Produktes, Abspaltung der Schutzgruppe
	4	40	Zersetzung

III. 61 und 62 werden mit einem fünffachen Überschuß an Titan-IV-bromid in Methylenchlorid/10 % Essigester oder Chloroform/2 % Essigester/1 % Toluol bei Raumtemperatur behandelt [72]. [Produktanalyse siehe I.]

Lösungsmittel A: CH_2Cl_2/EE [10 %]
B: $CHCl_3$/EE [2 %]/Toluol [1 %]

Edukt	Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	Produkt
61	A	20	48/96	61
	B	20	48/96	61
62	A	20	48/96	62, Zersetzungsprod.
	B	20	48/96	62, Zersetzungsprod.
	A	40	48	Zersetzung

IV. 61 und 62 werden mit Trimethylbromsilan in Toluol (A) oder Benzol (B) als Lösungsmittel umgesetzt [74]. [Produktanalyse siehe I.]

Edukt	Lösungs-mittel	T [°C]	t [h]	Produkt
61	B	45	20	61
	A	80	5	61
62	A	45	96	62
	A/Dioxan [10 %]	70	20	nicht identifizierbare Produktpalette

V. 61 wird mit Dichlormethylmethylether in Gegenwart von Zinntetrachlorid in Methylenchlorid bei Raumtemperatur umgesetzt [71]. Durch ^{1}H-NMR-spektroskopische Analyse des Produktes kann nur die Bildung von α-D-Acetochlorglucose nachgewiesen werden.

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-[4-N-acetylamino-benzoyl]-α-D-glucopyranosylbromid 84

1.5 g [2.9 mmol] 63 werden nach Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Umkristallisation aus wasserfreiem Diethylether/Petrolether [60/80].

Ausbeute: 1.05 g [68.3 % d.Th.]

Schmp.: 103° C

$[\alpha]_D^{20}$ = +157.8° [c = 0.32, $CHCl_3$]

$C_{21}H_{24}BrNO_{10}$ (530.33) Ber. C 47.56 H 4.56 N 2.64
Gef. C 47.49 H 4.61 N 2.59

^{1}H-NMR [90 MHz, $CDCl_3$]

1-H δ = 6.73 d, 2-H 5.07 dd, 3-H 5.78 dd, 4-H 5.28 dd, 5-H, 6-H, 6'-H: 4.1 - 4.48 m (3H), CH_3CO: 1.99 s, 2.09 s, 2.14 s, 2.23 s, NH 7.22 s (breit), Aromaten (je 2H) 7.64 d und 8.01 d.

$J_{1,2}$ = 4.1, $J_{2,3}$ = 9.6, $J_{3,4}$ = 9.6, $J_{4,5}$ = 9.6, J_{Ar} = 8.7 Hz.

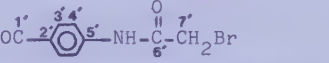
3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-[4-N-bromacetylamino-benzoyl]-α-D-glucopyranosylbromid 85

1.5 g [2.76 mmol] 64 werden nach der Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Umkristallisation erfolgt aus wasserfreiem Diethylether/Petrolether [60/80].
Ausbeute: 0.64 g [38 % d.Th.]
Schmp. 129° C
$[\alpha]_D^{20}$ = +164.2° [c = 0.12, $CHCl_3$]

$C_{21}H_{23}Br_2NO_{10}$ (609.23) Ber. C 41.4 H 3.81 N 2.30
Gef. C 41.13 H 3.73 N 2.18

^{1}H-NMR [90 MHz, $CDCl_3$]
1-H δ = 6.71 d, 2-H 5.02 dd, 3-H 5.73 dd, 4-H 5.21 dd; 5-H, 6-H, 6'-H: 4.08 - 4.44 m, NH 8.42 s (breit), CH_2 3.98 s, CH_3CO: 1.97 s, 2.08 s, 2.11 s, Aromaten (je 2H): 7.64 d und 8.03 d
$J_{1,2}$ = 4.1, $J_{2,3}$ = 9.9, $J_{3,4}$ = 9.6, $J_{4,5}$ = 9.6, J_{Ar} = 8.7 Hz.

^{13}C-NMR [25.2 MHz, $CDCl_3$]
1-C δ = 86.64, 2-C 71.02, 3-C 70.18, 4-C 66.96, 5-C 72.27, 6-C 60.96, CH_3CO: 20.57 (2C), 20.66, CH_3CO: 169.16, 169.66, 170.28;

Substituent am 2-C: 

1'-C 164.18*, 2'-C 124.53, 3'-C 131.27, 4'-C 119.12, 5'-C 141.75, 6'-C 163.40*, 7'-C 29.21

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-[4-N-trichloracetylamino-benzoyl]-α-D-glucopyranosylbromid 86

1.5 g [2.45 mmol] 65 werden nach Arbeitsvorschrift C umgesetzt. Kristallisation erfolgt aus wasserfreiem Diethylether/Petrolether [60/80].

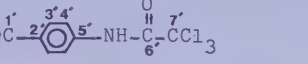
* es konnte keine eindeutige Zuordnung getroffen werden.

Ausbeute: 1.3 g [83.7 % d.Th.]
Schmp.: 158° C
$[\alpha]_D^{20}$ = +164.39° [c = 0.57, $CHCl_3$]

$C_{21}H_{21}BrCl_3NO_{10}$ (633.66) Ber. C 39.81 H 3.34 N 2.21
Gef. C 39.76 H 3.29 N 2.27

^{1}H-NMR [90 MHz, $CDCl_3$]
1-H δ = 6.75 d, 2-H 5.08 dd, 3-H 5.76 dd, 4-H 5.28 dd, 5-H, 6-H, 6'-H 4.06 - 4.5 m, NH 8.53 s (breit), CH_3CO: 2.0 s, 2.1 s, 2.14 s, Aromaten (je 2H) 7.72 d und 8.09 d
$J_{1,2}$ = 4.1, $J_{2,3}$ = 9.9, $J_{3,4}$ = 9.6, $J_{4,5}$ = 9.6, J_{Ar} = 8.7 Hz.

^{13}C-NMR [25.2 MHz, $CDCl_3$]
1-C δ = 86.62 d, 2-C 71.05 d, 3-C 70.19, 4-C 66.92 d, 5-C 72.27 d, 6-C 60.97 t, CH_3CO: 20.52 q, 20.56 q, 20.64 q, CH_3CO: 169.11 s, 169.69 s, 170.27 s,

Substituent am 2-C: 

1'-C 163.99 s, 2'-C 125.31 s, 3'-C 131.25 d, 4'-C 119.83 d, 5'-C 140.97 s, 6'-C 159.15 s, 7'-C 92.42 s

III.3.3. Versuche zur Darstellung verschiedener Acylorthoester ausgehend von den α-D-Glucopyranosylbromiden [78, 79, 84, 85, 86]

I 1 mmol des umzusetzenden Bromids wird mit 15 ml wasserfreiem THF und gepulvertem Molekularsieb4 Å 1 Stunde bei Raumtemperatur unter inerten Bedingungen im Braunglaskolben gerührt. Anschließend werden 1.2 mmol Silbersalz der 4-[4-Biphenylyl]-buttersäure hinzugefügt. Die Reaktionszeit und Reaktionstemperatur wurden variiert. Die Aufarbeitung erfolgte wie beschrieben [36c].

Ia Die Reaktionsbedingungen entsprechen denen unter I. beschriebenen. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur durchgeführt und Silbertriflat [79] als Katalysator zugesetzt.

Ib Die Reaktionsbedingungen werden wie unter I. beschrieben gewählt. Als Katalysator wird Ionenaustauscher [Typ: IRC-50, Korngröße 20-50, Gegenion $H^{\oplus}$] benutzt und die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt [Tabelle 23].

II 1 mmol des umzusetzenden Bromids wird in 15 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und mit gepulvertem Molekularsieb 4 Å, 300 mg Tetraethylammoniumbromid, 1.5 mmol Biphenylylbuttersäure unter inerten Bedingungen bei Raumtemperatur gerührt [77]. Die Reaktionszeit wird variiert. Anschließend wird unter inerten Bedingungen wie folgt aufgearbeitet: filtrieren, einengen und den Rückstand mit kaltem Diethylether aufnehmen, um das Tetraalkylammoniumbromid abzutrennen. Durch Zusatz von Petrolether können die Reaktionsprodukte ausgefällt werden.

Variationen der Reaktionsbedingungen:

IIa Anstatt von Tetraethylammoniumbromid wird zur Anomerisierung Tetrabutylammoniumbromid verwendet.

IIb Zusätzlich zu den unter II. beschriebenen Reaktionsbedingungen wird 1 ml 2,6-Lutidin zugesetzt [37].

IIc Anstatt von Biphenylylbuttersäure wird das Natriumsalz der Biphenylylbuttersäure verwendet. Ansonsten wird die Reaktion wie unter II beschrieben durchgeführt.
In der Tabelle 23 sind die Ergebnisse der Reaktionen der Bromide 78, 79, 84, 85 und 86 unter den verschiedenen Reaktionsbedingungen zusammengefaßt.

Tabelle 23

Reaktionsvariante		78	79	84	85	86
I	0-10° C/ 6-96 h	Edukt	Edukt	-	-	-
	20° C 6-18 h	Edukt/wenig Acylorthoester	Edukt/wenig Acylorthoester	Edukt/Acylorthoester	Edukt/Acylorthoester	Edukt/Acylorthoester
	20° C 24-28 h	Acylorthoester/ β-Acylglucose	sehr wenig Acylorthoester/ β-Acylglucose	Acylorthoester/ β-Acylglucose	Acylorthoester/ β-Acylglucose	Acylorthoester/β-Acylglucose
	30°/ 8 h	Edukt/Acylorthoester/β-Acylglucose	Acylorthoester/ β-Acylglucose	β-Acylglucose	-	-
Ia		Acylorthoester/ Acylglucose	Acylorthoester/ Acylglucose	-	-	-
Ib		Edukt/α-Acylglucose	-	-	-	-
II		Edukt	Edukt	-	-	Edukt
IIa		Edukt	-	-	-	-
IIb		Bromid/Komponente, die nicht identifiziert werden konnte	-	-	-	-
IIc		Edukt	-	-	-	-

III.3.4. Versuche zur Darstellung von Acylorthoestern ausgehend von 1,2-Anhydro-α-D-glucopyranosen und 3,4,6-Tri-O-benzyl-1,2-di-O-trimethylsilyl-D-glucopyranose

I. 4 mmol 1,2-Anhydro-3,4,6-tri-O-acetyl-α-D-glucopyranose 106 [70a] oder 1,2-Anhydro-3,4,6-tri-O-benzyl-α-D-glucopyranose 107 [87,88] werden in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst und bei Raumtemperatur mit einer Lösung aus 4.4 mmol 3-Nitrophthalsäureanhydrid in 5 ml wasserfreiem Methylenchlorid und 0.6 ml BF_3·Etherat versetzt. Aufgearbeitet wird wie beschrieben[89].
Es konnten nur Zersetzungsprodukte der Zucker isoliert werden [DC, ^{1}H-NMR].

II. 1.3 mmol 3,4,6-Tri-O-benzyl-1,2-di-O-trimethylsilyl-D-glucopyranose 105 [90] werden in 10 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 2 mmol 3-Nitrophthalsäureanhydrid werden bei 0° C 20 µl [~ 0.1 mmol] Trimethylsilyltrifluormethansulfonat [TMSOTf] zugesetzt. Anschließend wird 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zum Abbruch der Reaktion werden 0.3 ml Pyridin zugesetzt [91]. Der Reaktionsansatz wird chromatographiert [Kieselgel mit NH_3 belegt], eingeengt und aus wasserfreiem Diethylether/Petrolether [60/80] kristallisiert. Es wurde ein Gemisch aus 1,2-trimethylsilylierter und 1,2-OH-freier 3,4,6-Tri-O-benzyl-D-glucopyranose isoliert.

Herrn T. Stach möchte ich für die wertvolle präparative Unterstützung der Arbeit danken.

IV. Literaturverzeichnis

1. J.T. Edward, P.F. Morand, I. Puskas,
   Can. J. Chem. 39, 2069 (1961)
   A. Abe,
   J. Am. Chem. Soc. 98, 6477 (1976)
   N.L. Allinger, D.Y. Chung,
   J. Am. Chem. Soc. 98, 6798 (1976)
   H. Paulsen, Z. Györgydeák, M. Friedmann,
   Chem. Ber. 107, 1568 (1974)
   J. Tvaroska, T. Bleha,
   Tetrahedron Lett. 4, 249 (1975)
   R.U. Lemieux,
   Pure Appl. Chem. 25, 257 (1971)
   C.B. Anderson, D.T. Sepp,
   J. Org. Chem. 32, 607 (1967)
2. G. Wulff, G. Röhle,
   Angew. Chem. 86, 173 (1974)
3. K. Igarashi,
   Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 34, 243 (1977)
4. B. Helferich, J. Zirner,
   Chem. Ber. 95, 2604 (1962)
5. a) A.F. Bochkov, G.E. Zaikov,
      Chemistry of the O-Glycosidic Bond: Formation and Cleavage,
      Pergamon Press, Oxford (1979)
   b) H. Paulsen,
      Angew. Chem. 94, 184 (1982)
6. K. Igarashi, J. Irisawa, T. Honma,
   Carbohydr. Res. 39, 341 (1975)
7. G. Wulff, J. Wichelhaus,
   Chem. Ber. 112, 2847 (1979)
8. a) R.U. Lemieux, J.I. Haymi,
      Can. J. Chem. 43, 2162 (1965)
   b) R.U. Lemieux, T.L. Nagabhushan,
      Methods Carbohydr. Chem. 6, 487 (1972)
9. R.U. Lemieux, K.B. Hendriks, R.V. Stick, K. James,
   J. Am. Chem. Soc. 97, 4056 (1975)

10. a) H. Paulsen, O. Lockhoff
Tetrahedron Lett. 1978, 4027
b) O. Lockhoff,
Dissertation, Universität Hamburg (1980)
11. a) W. Koenigs, E. Knorr,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 957 (1901)
b) W.L. Evans, D.D. Reynolds, E.A. Talley
Adv. Carbohydr. Chem. 6, 27 (1951)
c) R.U. Lemieux,
Adv. Carbohydr. Chem. 10, 207 (1955)
d) J. Conchie, G.A. Levvy, C.A. Marsh,
Adv. Carbohydr. Chem. 12, 157 (1957)
12. a) N.K. Kochetkov, A.F. Bochkov,
Recent Dev. Chem. Nat. Carbon Comp. 4, 77 (1971)
b) N.N. Kochetkov, A.J. Khorlin, A.F. Bochkov,
Tetrahedron 23, 693 (1967)
13. a) G. Wulff, G. Röhle, W. Krüger,
Angew. Chem. 82, 480 (1970)
b) G. Wulff, G. Röhle,
Chem.Ber. 105, 1122 (1972)
14. Zusammenfassung: B. Capon
Chem.Rev. 69, 407 (1969)
15. A.F. Diaz, J. Lazdins, S. Winstein,
J. Am. Chem.Soc. 90, 1904 (1968)
16. C.K. Ingold,
Structure and Mechanism in Organic Chemistry
Cornell Univ. Press, Ithaca, New York (1969)
D.J. Raber, J.M. Harris, R.E. Hall, P.v.R. Schleyer,
J. Am. Chem. Soc. 93, 4281 (1971)
17. a) R.U. Lemieux, A.R. Morgan,
Can. J. Chem. 43, 2199 (1965)
b) R.U. Lemieux, A.R. Morgan,
J. Am. Chem. Soc. 85, 1889 (1963)
18. P.W. Austin, F.E. Hardy, J.G. Buchanan, J. Baddiley,
J. Chem. Soc. 1964, 2128
ibid. 1965, 1419

19. a) S.E. Zurabyan, N.M. Tkhomirov, V.A. Nesmeyanov, A.Y. Khorlin, Carbohydr. Res. 26, 117 (1973)
b) N.I. Uvarova, N.F. Samoshina, G.B. Elyakov, Carbohydr. Res. 39, 351 (1975)
20. G. Wulff, W. Krüger, Carbohydr. Res. 19, 139 (1971)
G. Wulff, W. Schmidt, Carbohydr. Res. 53, 33 (1977)
22. V. Magnus, D. Vikić-Topić, S. Iskrić, S. Kveder, Carbohydr. Res. 114, 209 (1983)
23. H. Kunz, A. Harreus, Liebigs Ann. Chem. 1982, 41
24. a) N.K. Kochetkov, A.F. Bochkov, T.A. Sokolovskaya, V.J. Snyatkova, Carbohydr. Res. 16, 17 (1971)
b) N.K. Kochetkov, A.F. Bochkov, Methods Carbohydr. Chem. 6, 480 (1972)
25. N.K. Kochetkov, A.F. Bochkov, Sugar Orthoesters and their Synthetic Applications Hrsg.: R. Bognár, V. Brucknev, Cs. Szántayi, Akademiai Kiado, Budapest (1971)
26. J. Banoub, D.R. Bundle, Can. J. Chem. 57, 2091 (1979)
27. a) V.I. Betaneli, M.V. Ovchinnikov, L.V. Backinowsky, N.K. Kochetkov, Carbohydr. Res. 68, C 11 (1979)
b) A.F. Bochkov, N.K. Kochetkov, Carbohydr. Res. 39, 355 (1975)
28. L.V. Backinowsky, Y.E. Tsretkov, N.F.Balan, N.E.Byramova, N.K. Kochetkov, Carbohydr. Res. 85, 209 (1980)
29. a) F. Micheel, H. Köchling, Chem. Ber. 93, 2372 (1960)
b) S. Hanessian, G. Cassinelli, M. Casey, Carbohydr. Res. 44, C 18 (1975)
30. M. Murakami, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1983, 1733

31. a) H. Paulsen,
Methods Carbohydr. Chem. 6, 142 (1972)
b) H. Paulsen, H. Meyborg,
Tetrahedron Lett. 38, 3973 (1972)
c) H. Paulsen, H. Meyborg,
Chem. Ber. 108, 3176 (1975)
32. a) S. Winstein, R.E. Buckles,
J. Am. Chem. Soc. 64, 2780 (1942)
b) S. Winstein, C.R. Lindegren, H. Marshall,
L.L. Ingraham,
J. Am. Chem.Soc. 75, 147 (1953)
c) R.M. Roberts, J. Corse, R. Boslan,
D. Seymour, S. Winstein,
J. Am. Chem. Soc. 80, 1247 (1958)
d) C.B. Anderson, S. Winstein,
J. Org. Chem. 28, 605 (1963)
e) C.B. Anderson, E.C. Friedrich, S. Winstein,
Tetrahedron Lett. 1963, 2037
33. a) S. Jacobsen, B. Nielsen, Ch. Pederson,
Acta Chem.Scan. B 31, 359 (1977)
b) ibid. B 31, 365 (1977)
34. B. Capon, D. Mcl. Grieve,
J. Chem. Soc. Perkin II,300 (1980)
35. a) H.W. Post, E.R. Erickson,
J. Org. Chem. 2, 260 (1937)
b) J.W. Scheeren, W. Stevens,
Rec. Trav. Chim. 85, 793 (1966)
c) ibid. 88, 195 (1969)
36. a) G. Wulff, U. Schröder, W. Schmidt,
Angew. Chem. 91, 337 (1979)
b) G. Wulff, U. Schröder,
Chem. Ber. 113, 260 (1937)
c) J. Wichelhaus,
Dissertation, Universität Düsseldorf (1981)
d) G. Wulff, G. Röhle, W. Krüger,
Chem. Ber. 105, 1097 (1972)
37. R.U. Lemieux, O. Hindsgaul,
Carbohydr. Res. 82, 195 (1980)

38. K. Schwetlick
Kinetische Methoden zur Untersuchung von Reaktionsmechenismen
K. Schwetlick, Verl. d. Wiss., Berlin (1971)

39. a) H. Eyring,
J. Chem. Phys. 3, 107 (1935)
b) M.G. Evans, M. Polanyi,
Trans. Faraday. Soc. 31, 875 (1935)

40. R.A.Y. Jones,
Physical and mechanistic organic chemistry
R.A.Y. Jones, Cambridge University Press., New York (1979)

41. N.S. Isaacs
Reactive Intermediates in Org. Chem.
J. Wiley, London (1974)

42. W.A. Cowdrey, E.D. Hughes, C.K. Indold, S. Masterman, A.D. Scott,
J. Chem.Soc. 1937, 1252

43. K.L. Olivier, W.G. Young,
J. Am. Chem. Soc. 81, 5811 (1959)

44. S.J. Rhoads, R.E. Michel,
J. Am. Chem. Soc. 85, 585 (1963)

45. a) A. Tinkelenberg, E.C. Kooyman, R. Louw,
Rec. Trav. Chim. 91, 3 (1972)
b) R. Taylor,
J. Chem. Soc. Perkin II, 165 (1972)

46. H.M. Frey, R.K. Solly,
Int. J. Chem. Kinetik 1, 473 (1969)

47. R. Taylor,
The chemistry of acid derivatives, Part 1, Supplement B,
S. Patai, Interscience Publication,
J. Wiley and Sons, New York (1979)

48. P.C. Oele, R. Louw,
J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1972, 848

49. S. Searles, jr., S. Nukina,
J. Am. Chem. Soc. 87, 5656 (1965)

50. Y.N. Kuo, F. Chen, C. Ainsworth,
J. Am. Chem.Soc. 93, 4604 (1971)

51. N. Barroeta, A. Maccoll, M. Cavazza, L. Congiu, A. Fava,
J. Chem. Soc. B 1971, 1267

52. P.E. Newallis, P. Lombardo,
J. Org. Chem. 30, 3834 (1965)
53. a) G. Ohloff,
Tetrahedron Lett. 11, 10 (1960)
b) R.T. Arnold, G. Smolinsky,
J. Am. Chem. Soc. 82, 4918 (1960)
54. H.M. Frey, H.P. Watts,
Int. J. Chem. Kinet. 13, 729 (1981)
55. H. Kwart, J. Slutsky,
J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1972, 552
56. a) H. Kwart, S.F. Sarnor, J. Slutksy
J. Chem. Soc. 95, 5234 (1973)
b) ibid. 95, 5242 (1973)
57. A. Viola, J.H. Mac Millan, R.J. Proverb, B.L. Yates,
J. Am. Chem. Soc. 93, 6967 (1971)
58. a) G. Zahl, W. Kosbahn, G. Kresze,
Liebigs Ann. Chem. 1975, 1733
b) W.H. Richardson, H.E. O'Neal,
Comprehensiv Chemical Kinetics, Vol 5,
Amsterdam, Elsevier (1972)
c) L.D. Hueslis, L.J. Andrews,
J. Am. Chem. Soc. 83, 1963 (1961)
59. a) W. Bycraft, W. London,
J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1970, 168
b) H. Kwart, J.L. Schwartz,
J. Org. Chem. 39, 1575 (1974)
60. H.L. Goering, R.R. Jacobsen,
J. Am. Chem. Soc. 80, 3277 (1958)
61. S.J. Rhoads, R.L. Crecelius,
J. Am. Chem. Soc. 77, 5057 (1955)
62. C.W. Sprangler,
Chem. Rev. 76, 187 (1976)
63. D.E. McGreer, N.W.K. Chin,
J. Can. Chem. 46, 2217 (1968)
64. B. Helferich, J. Zirner,
Chem. Ber. 95, 2604 (1962)
65. P.A. Stadler,
Helv. Chim. Acta 61, 1675 (1978)
66. Houben-Weyl,
Methoden der Organischen Chemie: Kohlensäurederivate E_4
H. Hagemann, Thieme Verlag, New York (1983)

67. H. Günther,
NMR-Spektroskopie, Thieme Verlag (1983)
68. a) A. Staab, A. Mannschreck,
Chem.Ber. 95, 1284 (1962)
b) A. Staab, W. Rohr, A. Mannschreck,
Angew. Chem. 73, 143 (1961)
69. B. Neises, W. Steglich,
Angew. Chem. 90, 556 (1978)
70. a) R.U. Lemieux, J. Howard,
Methods Carbohydr. Chem. 2, 400 (1972)
b) D.M. Collins, W.G. Overend, B.A. Rayner,
Carbohydr. Res. 31, 1 (1973)
71. I. Farkas, I.F. Szabo, M.M. Menyhárt, E.R. Dávid,
R. Bognár,
Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 94, 153 (1977)
72. H. Bünsch,
Dissertation, Universität Hamburg (1980)
pers. Mitteilung
73. J. Thiem, B. Meyer,
Chem.Ber. 113, 3075 (1980)
74. W. Korytnyk, J.A. Mills,
J. Chem. Soc. 1956, 636
75. L.R.F. Johnson, W.C. Jankowski,
Carbon-13-NMR-Spectra,
A. Wiley-Intersience Publication New York (1972)
76. H. Paulsen, A. Richter, V. Sinnwell, W. Stenzel,
Carbohydr. Res. 64, 339 (1978)
77. R.U. Lemieux, J.I. Hayam,
Can. J. Chem. 43, 2162 (1965)
78. a) G.L. Mattok, G.O. Phillips,
J. Chem. Soc. 1958, 130
b) R.U. Lemieux, C. Brice, G. Huber,
Can. J. Chem. 33, 134 (1955)
c) B. Capon, P.M. Collins, A.A. Levy, W.G. Overend,
J. Chem. Soc. 1964, 3242
79. J. Garegg, T. Norberg,
Acta Chem. Scan. B 33, 116 (1979)

80. a) J. Yoshimura, S. Horito, H. Hashimoto,
Chem. Lett. 1981, 375
b) J. Yoshimura, K. Asano, K. Umemura,
S. Horito, H. Hashimoto,
Carbohydr. Res. 121, 187 (1983)
81. W.D. Ollis, Ch. Smith, D.E. Wright,
Tetrahedron 35, 105 (1979)
82. J. Yoshimura, M. Tamaru,
Carbohydr. Res. 72, C9 (1979)
83. a) Z. Csürös, G. Deák, M. Haraszthy-Papp,
Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 29, 227 (1961)
b) Z. Csürös, G. Deák, M. Haraszthy-Papp,
Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 21, 186 (1959)
84. H. Komura, A. Matsumo, Y. Ishido,
Carbohydr. Res. 65, 271 (1978)
85. Houben-Weyl,
Methoden der Organischen Chemie: Sauerstoffverbindungen III,
465, Bd. VIII, 4. Auflage,
E. Müller, Thieme Verlag, Stuttgart (1952)
86. E. Rouwin, D.E. Horn,
J. Org. Chem. 30, 2821 (1965)
87. H. Yamaguchi, C. Schuerch,
Carbohydr. Res. 81, 192 (1980)
88. S.J. Sonderheimer, H. Yamaguchi, C. Schuerch,
Carbohydr. Res. 74, 327 (1979)
89. M. Tamaru, S. Horito,J. Yoshimura,
Bull. Chem. Soc. Jpn. 53, 3687 (1980)
90. R. Eby, S.J. Sonderheimer, C. Schuerch,
Carbohydr. Res. 73, 273 (1979)
91. S. Horito, K. Asano, K. Umemura, H. Hashimoto,
J. Yoshimura,
Carbohydr. Res. 121, 175 (1983)

Lebenslauf

Heike Patt
geboren am 7.3.1953 in Hamburg
ledig

Schulbildung: 1972 Reifeprüfung am Gymnasium Willhöden (Hamburg)

Studium:
1973 Beginn des Chemiestudiums an der Universität Hamburg
1976 Diplomvorprüfung
1980 Diplomhauptprüfung
Diplomarbeit mit dem Thema: "Synthesen von 2,3-Diacetamido-2,3-didesoxy-D-xylopyranose und anderer isomerer 2,3-Diamido-pentosen"
bei Herrn Prof. Dr. H. Paulsen, Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg
1980 Wechsel zur Universität Düsseldorf und Beginn der vorliegenden Dissertation bei Herrn Prof. Dr. G. Wulff, Institut für Organische Chemie II

FOTODRUCK J. MAINZ GmbH
Neupforte 13, Nähe Markt, D-5100 Aachen
Telefon: (0241) 27305 und (0241) 38606